

Einsatz eines multifrequenten ERA-Reizes zum Screening von kleinen Vestibularisschwannomen

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Swanke Heine

geboren am 03.03.1985 in Hamburg

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius, Jena
2. Prof. Dr. med. Dirk Eßer, Erfurt
3. Prof. Dr. med. Dirk Beutner, Göttingen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.11.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Zusammenfassung.....	1
2 Einleitung	3
2.1 Grundlagen des Hörens	3
2.2 Gutartige Raumforderungen entlang der Hörbahn	4
2.3 Vestibularisschwannom: Eigenschaften und klinisches Bild	6
2.4 Bildgebende Diagnostik von Vestibularisschwannomen.....	8
2.5 Audiologische Diagnostik von Vestibularisschwannomen mittels frühen akustischen Potentialen	10
2.6 Therapie von Vestibularisschwannomen	16
3 Ziele der Arbeit.....	18
4 Material und Methoden	19
4.1 Ethikvotum.....	19
4.2 Patientenselektion	19
4.3 Größe des Vestibularisschwannoms	20
4.4 Verwendete Stimuli.....	21
4.5 Messaufbau	22
4.6 Ablauf der Messreihen.....	23
4.7 Statistische Auswertung	24
5 Ergebnisse	26
5.1 Voruntersuchungen	26
5.2 Tonaudiometrie.....	26
5.3 BERA.....	28
5.3.1 Latenzen	28
5.3.2 Latenzdifferenzen	35
5.3.3 Korrelationsanalyse Latenzdifferenzen zu Tumorgroße.....	38
5.3.4 Sensitivitätsanalyse der Latenzdifferenzen	39
5.3.5 Interpeaklatenzen	41
5.4 Grenzwerte der Latenzdifferenz	43
5.5 Größe der Vestibularisschwannome.....	45
5.6 ROC Analyse.....	47
5.7 Fragebogen	48
6 Diskussion.....	50

6.1	Patientenkollektiv und Tonaudiometrie	50
6.2	Hirnstammaudiometrie	52
6.2.1	Latenzverlängerungen in der Hirnstammaudiometrie	52
6.2.2	Latenzdifferenzverlängerungen in der Hirnstammaudiometrie.....	55
6.2.3	Der Latenzgrenzwert und Latenzdifferenzgrenzwert in der Diagnostik von kleinen Vestibularisschwannomen	55
6.2.4	Interpeaklatenzen in der Diagnostik von kleinen Vestibularisschwannomen	59
6.3	Größe und Wachstumsverhalten der Vestibularisschwannome der vorliegenden Stichprobe	60
6.4	Gesundheitsökonomische Aspekte in der Diagnostik von kleinen Vestibularisschwannomen	60
6.5	Vestibularisschwannome und Lebensqualität.....	62
7	Schlussfolgerung.....	64
8	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	V
9	Anhang.....	IX
9.1	Abbildungsverzeichnis.....	IX
9.2	Tabellenverzeichnis.....	X
9.3	Patenteninformationsblätter und Einwilligungserklärung	XI
9.4	Patientenfragebogen	XVIII
9.5	Messwerttabelle.....	XIX
9.6	Danksagung	XXIX
9.7	Ehrenwörtliche Erklärung	XXX

Abkürzungsverzeichnis

ADANO Arbeitsgemeinschaft Deutschsprachiger Audiologen und Neurootologen

A/D-Wandler Analog-Digital-Wandler

Auflg. Auflage

BERA Brainstem evoked response audiometry

bzw. Beziehungsweise

scl Einzel Click-Reiz

shch Einzel High Chirp Reiz

slch Einzel Low Chirp Reiz

EEG Elektroenzephalogramm

FAEP Frühe akustisch evozierte Potentiale

HL Hearing level

Hz Hertz

IBM International Business Machines Corporation

IPL Interpeaklatenzen

KM Kontrastmittel

MAEP Mittlere akustisch evozierte Potentiale

mcl Kombinationsreiz Click Reiz mit folgendem Low Chirp

mhch Kombinationsreiz High Chirp mit folgendem Low Chirp

mlch Kombinationsreiz Low Chirp mit vorangegangenem Click Reiz

mhch Kombinationsreiz Low Chirp mit vorangegangenem High Chirp

MRT Magnetresonanztomographie

ms Millisekunden

N.	Nervus
NF 2	Neurofibromatose Typ II
OAE	Otoakustische Emissionen
PAMR	post-auricular muscle response
R^2	Bestimmtheitsmaß
r	Korrelationskoeffizient
ROC	Receiver Operating Characteristic, Grenzwertoptimierungsanalyse
SNR	signal to noise ratio, Varianz des Signal-/ Rauschverhältnis
SAEP	Späte akustisch evozierte Potentiale
T1w	T1 gewichtetes MRT-Bild
T2w	T2 gewichtetes MRT-Bild
VS	Vestibularisschwannom

1 Zusammenfassung

Das Vestibularisschwannom hat eine Inzidenz von etwa 0,2 – 1,7/ 100.000 Personen und stellt die weitaus häufigste Raumforderung im Kleinhirnbrückenwinkel dar. Die Diagnostik erfolgt mittels BERA und MRT, wobei die Sensitivität der BERA bei Vestibularisschwannomen die kleiner als 1 cm sind rasant abnimmt und die MRT der Goldstandard ist. Die BERA bedient sich hauptsächlich eines Click-Reizes. Ob die Anwendung von frequenzmodulierten Reizen die Vorhersagekraft dieser Messmethoden steigern könnte, war die vordergründige Fragestellung der vorliegenden Arbeit.

An 21 Patienten mit einseitigem Vestibularisschwannom und einem max. Hörverlust von 40 dB HL wurde ipsi- und kontralateral eine Click-BERA sowie eine Chirp-BERA mit frequenzmodulierten Reizen (High-Chirp: Frequenzbereich von 2700 Hz bis 6800 Hz, spektrales Maximum um 4 kHz; Low-Chirp: Frequenzbereich von 100 bis 850 Hz, spektrales Maximum um 500 Hz) bei 40, 60 und 80 dB HL durchgeführt. Die gewonnenen Ergebnisse wurden hinsichtlich der Vorhersagekraft zum Vorliegen eines Vestibularisschwannoms untersucht.

Die Auswertung der Latenzzeiten der Welle V zeigte sowohl eine pegelabhängige als auch frequenzabhängige Sensitivitätssteigerung. So konnten bei Anwendung des Click-Reizes bei 40 dB HL 71% der Vestibularisschwannome erfasst werden, wohingegen dieser Anteil bei 80 dB HL bei nur 68% lag. Eine zusätzliche Steigerung der BERA-Sensitivität konnte beim Einsatz des High-Chirps beobachtet werden. Hier lag der Anteil der pathologischen Ergebnisse bei 80 dB HL bei etwa 80%. In der Auswertung der Latenzdifferenzen (Latenzdifferenzgrenzwert: 0,3 ms) war die pegelabhängige Steigerung noch deutlicher. Die Vorhersagekraft des Click-Reizes konnte von 37% bei 80 dB HL auf 63% bei 40 dB HL gesteigert werden. Durch die Anwendung eines Latenzgrenzwerts von 5,72 ms (studieneigener Mittelwert des gesunden Ohres) konnte die Sensitivität des High-Chirps bei 80 dB HL in Kombination mit einem Latenzdifferenzgrenzwert von 0,2 ms auf knapp 95% gesteigert werden.

Diese Ergebnisse stellen im Vergleich mit der Literatur eine Steigerung der Vorhersagekraft der BERA in Bezug auf die Diagnostik von kleinen Vestibularisschwannomen dar. Allerdings lag keine gesunde Kontrollgruppe vor, um auch die Spezifität zu berechnen. Die Anwendung des High-Chirps bei einer gesunden Kontrollgruppe würde die Festlegung eines Latenzgrenzwerts ermöglichen sowie eine fundierte Diskussion bezüglich der Verringerung des Latenzdifferenzgrenzwerts erlauben.

Aus den gewonnenen Ergebnissen ergibt sich die Schlussfolgerung, dass die MRT in der Diagnostik von kleinen Vestibularisschwannomen der Goldstandard bleibt. Die Sensitivität der BERA kann jedoch mit Hilfe eines High-Chirp Reizes und mit Hilfe einer pegelabhängigen Messung mit dem Click-Reiz bei 40 dB HL gesteigert werden. Somit wurde das Ziel der Arbeit, die Vorhersagekraft der BERA zu verbessern, erreicht. Infolgedessen ist es indiziert, eine Anpassung der üblichen verwendeten BERA Messverfahren vorzunehmen. Für die Anwendung des High-Chirps ist es noch notwendig die Normwerte zu definieren. Des Weiteren ist es empfehlenswert den Latenzgrenzwert von 0,3 ms auf 0,2 ms herabzusetzen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden schon auf unterschiedlichen Tagungen präsentiert. Bereits auf der 88. Jahresversammlung 2017 der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., Bonn in Erfurt konnten die zu diesem Zeitpunkt noch vorläufigen Messergebnisse als Posterpräsentation vorgestellt werden. Des Weiteren wurden die vorläufigen Ergebnisse auf der 20. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Audiologie e.V. in Aalen in einem Vortrag präsentiert. Ebenfalls als Posterpräsentation erfolgte die Vorstellung der endgültigen Ergebnisse 2018 auf der 27. Jahresversammlung der Vereinigung mitteldeutscher Hals-Nasen-Ohrenärzte in Eisenach.

2 Einleitung

2.1 Grundlagen des Hörens

Schallwellen werden über die Luft in den Gehörgang bis zum Trommelfell transportiert, wo die Umwandlung in mechanische Energie erfolgt. Das Trommelfell schwingt und bringt damit die Gehörknöchelchenkette in Bewegung. Der Stapes gibt den Impuls mit Hilfe seiner im ovalen Fenster liegenden Fußplatte an die Cochlea weiter. Die Perilymphe der Cochlea wird in Bewegung gesetzt, und dadurch erfolgt die Auslenkung der Basilarmembran. Georg von Békésy (1899 - 1972) beschrieb 1942 als Erster die daraus resultierende Wanderwelle der Basilarmembran (Von Békésy 1989). Diese Wanderwelle führt an ihrem frequenzspezifischen Maximum zu einer Auslenkung der äußeren Haarzellen. Eine zusätzliche aktive Kontraktion der äußeren Haarzellen am Maximum der Welle verstärkt die Auslenkung der Basilarmembran. Dies erlaubt eine verbesserte Frequenzspezifität und eine niedrige Hörschwelle. Daher werden diese Zellen auch als cochleärer Verstärker bezeichnet. Die Auslenkung der Basilarmembran führt zu einer Abscherbewegung der durch Tip-links mit ihr verbundenen Stereozilien der inneren Haarzellen. Dieser mechanische Reiz löst eine Signalkaskade in den inneren Haarzellen aus, es kommt zu einer Depolarisation der Zellen. Dieser Vorgang wird als mechano-elektrische Transduktion bezeichnet. Die Entladungsrate der inneren Haarzellen ist abhängig von der Auslenkung der Basilarmembran und damit von dem Schalldruckpegel. Mit zunehmender Auslenkung werden auch benachbarte Areale auf der Basilarmembran angesprochen, die Frequenzspezifität nimmt also mit zunehmendem Schalldruckpegel ab.

In den Ncl. cochleares erfolgt die erste Umschaltung, das Signal wird über den N. vestibulocochlearis, welcher das Felsenbein durch den Meatus acusticus internus verlässt, zum Nucleus cochlearis anterior und posterior weitergeleitet. Von hier gelangen Fasern zum Nucleus olivaris superior. Bereits in diesen Nervenkerne kommt es zu einer Verschaltung mit der Gegenseite. Die Hörbahn verläuft weiter über den Lemniscus lateralis zum Colliculus inferior, auch hier finden sich Nervenfasern, die die kontralaterale Seite erreichen. Schließlich kommt es zu einer weiteren Umschaltung im Corpus geniculatum mediale bevor der auditorische Kortex erreicht wird (Abb. 1).

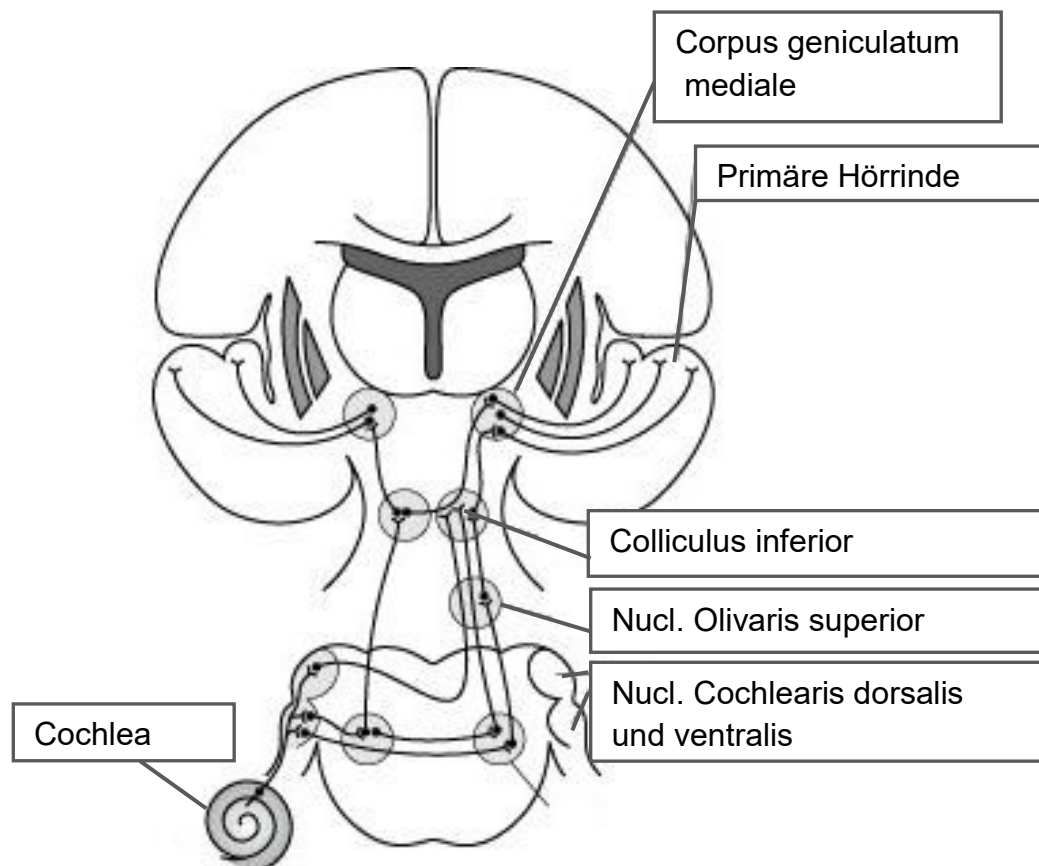


Abb. 1: Hörbahn, aus: <http://www.spektrum.de/lexikon/biologie/hoerbahn/32586>

Die Tonotopie der Cochlea setzt sich in Hörnerven und Hörbahn bis zum Hirnstamm fort, dies wird als Ortsprinzip bezeichnet. Dies beginnt damit, dass die inneren Haarzellen jeweils mit nur einer Afferenz abgeleitet werden, und sich diese Art der Verschaltung bis zum Gyrus temporalis fortsetzt, daraus resultiert die für jede Haarzelle charakteristische Frequenz (CF). Die Periodendauer der jeweiligen Frequenz wird durch die Anzahl der Aktionspotentiale der Nervenfasern kodiert, bekannt als Periodizitätsprinzip.

2.2 Gutartige Raumforderungen entlang der Hörbahn

Entlang der Hörbahn können sich Raumforderungen unterschiedlicher Entitäten ausbilden. Bereits in der Cochlea kann es zu einem Auftreten von Tumoren kommen. Histologisch betrachtet handelt es sich hier um Schwannome, die dementsprechend als intralabyrinthäre Schwannome (ILS) bezeichnet werden. Etwa 50 – 80% der ILS treten initial in der Cochlea auf (Dubernard et al. 2014) (Tieleman et al. 2008b), und sind hier am häufigsten in der basalen Windung der Cochlea zu finden, die Scala tympani ist häufiger betroffen als die Scala vestibuli (Tieleman et al. 2008a). Eine Prävalenz von 0,1 – 0,4% wird beschrieben (Stewart et al. 1975) (Deux et al. 1998), wobei mit zunehmender Sensitivität der MRT-Technik möglicherweise auch die Prävalenz der ILS

steigen wird (Tieleman et al. 2008b) (Salzmann et al. 2012) (Kennedy et al. 2004). Erstsymptom ist meistens ein progredienter, akuter oder auch fluktuierender Hörverlust, in der Diagnostik fällt eine sensorineurale Schwerhörigkeit auf. Zudem berichten die Patienten über teilweise episodische Gleichgewichtsstörungen und Tinnitus (Dubernard et al. 2014) (Neff et al. 2003) (Frisch et al. 2015, Plontke et al. 2017). Aufgrund der initialen Symptome ist der M. Menière eine wichtige Differentialdiagnose (Frisch et al. 2015). In einer Dünnschicht MRT kann in der T1-gewichteten Frequenz mit Gadolinium, eine Kontrastmittel anreichernde, scharf abzugrenzende Raumforderung dargestellt werden, in der T2 gewichteten Sequenz stellt sich das ILS als hypodense Läsion dar (Tieleman et al. 2008). Durch den starken Kontrast zu der die Raumforderung umgebenden Flüssigkeit entsteht der Eindruck eines „filling defects“ (Salzmann et al. 2012). Salzmann et al. beschreiben weiterhin die Möglichkeit der Identifikation von bis zu 2 mm kleinen ILS aufgrund der verbesserten MRT Technik (u. a. Schichtdicke von 0,8 – 2 mm).

Retrocochleär passiert die Hörbahn den inneren Gehörgang, verlässt hier das Felsenbein und zieht durch den Kleinhirnbrückenwinkel. Der Kleinhirnbrückenwinkel (KHBW) ist durch den Pons (mittlerer Teil des Hirnstamms), den vorderen Kleinhirnanteil und das Felsenbein begrenzt (Bonnevillie et al. 2007). Im KHBW treten über 10% aller primär intrakraniell gelegenen Tumore auf (Moskopp und Wassmann 2014). Die klinischen Symptome sind maßgeblich davon abhängig, welche nervalen Strukturen durch die Raumforderung betroffen werden.

Das Vestibularisschwannom (VS) stellt dabei mit 80 – 90% bzw. 7 – 8% aller cephalen Raumforderungen die weitaus häufigste Raumforderung im KHBW dar (Horger et al. 2010) (Wilcke 1973). Die Inzidenz liegt bei 0,2 – 1,7/100.000 Personen (Lin et al. 2005), durch verbesserte diagnostische Techniken nimmt die Inzidenz jedoch in den letzten Jahren zu (Hasepass et al. 2012). In der vorliegenden Arbeit werden ausschließlich Patienten mit einem VS untersucht, daher wird diese Tumorentität im Abschnitt 2.3 ausführlicher beschrieben.

Im Kleinhirnbrückenwinkel finden sich weiterhin in 8 – 15% der Fälle Meningeome, und in weiteren 4 – 5% Epidermoide. Die restlichen 7% verteilen sich auf seltenere Tumorentitäten wie Gliome, Angioblastome oder Trigeminiusschwannome. Das Auftreten all dieser Tumore führt zu Symptomen wie Cephalgie, Gleichgewichtsstörungen und Sensibilitätsstörungen im Bereich des N. trigeminus sowie zu Fazialisparese. Im

Unterschied zum VS steht eine Hörminderung nicht im Vordergrund (Wilcke 1973) (Bonneville et al. 2007).

In der MRT unterscheiden sich Meningeome durch ein deutlich inhomogeneres Wachstum mit Kalzifikationen und knöchernen Hypertrophien sowie einer breitflächigen Matrix von den eher homogen wachsenden VS (Bonneville et al. 2007). Die Abgrenzung zu Epidermoiden gelingt in der MRT mit Hilfe des dynamischen MRT oder der FLAIR Sequenz (Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz). Mit Hilfe dieser Sequenz ist eine Unterscheidung zwischen freier und gewebsgebundener Flüssigkeit möglich, sodass insbesondere paraventrikuläre Läsionen dargestellt werden. Infratentoriell gelegene Trigeminiusschwannome können teilweise das Felsenbein erodieren, es kommt jedoch nur sehr selten zu einer für das VS typischen Weitung des inneren Gehörgangs (Samii et al. 1995).

2.3 Vestibularisschwannom: Eigenschaften und klinisches Bild

Das Vestibularisschwannom ist ein gutartiger Tumor der von den Schwann-Zellen des N. vestibulocochlearis (VIII. Hirnnerv) ausgeht. Dabei ist der N. vestibularis inferior doppelt so oft betroffen wie der N. vestibularis superior, der N. cochlearis ist selten Ursprung des Tumors (Arthurs et al. 2011). Der N. vestibulocochlearis ist im proximalen Anteil über etwa 7 – 13 mm von Oligodendrozyten (sog. Neuroglia) umhüllt, im distalen Anteil ist er mit Endo-, Epi-, und Perineurium ausgestattet. Die Prädispositionsstelle für das Entstehen eines Vestibularisschwannoms ist die Übergangszone zwischen proximalem und distalem Anteil, die sog. Obersteiner-Redlich Zone. Diese Übergangszone ist im inneren Gehörgang lokalisiert (Badie et al. 2001, Maurer 2008, Bonneville et al. 2007). Im Hörnerv liegen die Fasern, welche die hohen Frequenzen ableiten, außen, die tieffrequenten Fasern liegen innen. Dadurch werden durch ein Vestibularisschwannom zunächst die hochfrequenten Fasern betroffen (Picton 2011).

Die Tumore können einseitig oder beidseitig auftreten, das bilaterale Auftreten (< 5%) (Bernstein und Berger 2000) korreliert meist mit der Diagnose einer Neurofibromatose Typ II (NF2). Bei dieser autosomal dominant vererbten Erkrankung liegt ein Gendefekt auf Chromosom 22 vor. Dadurch wird das für die Wachstumshemmung der Schwannschen Zellen wichtige Protein Schwannomin nicht mehr korrekt produziert. Auch in nicht mit NF2 assoziierten VS findet sich diese Genveränderung, hierbei allerdings nicht im gesamten Erbgut, sondern nur in den lokalen Tumorzellen (Bernstein und Berger 2000). Histologisch wird zwischen zwei Tumorformen unterschieden:

Antoni Typ A und Antoni Typ B. Dabei sind Tumore des Typs A fibrillär aufgebaut, und deutlich kompakter. Demgegenüber stellt sich der Typ B zellärmer dar und neigt zu regressiven Veränderungen (Zysten, Nekrosen). (Uhlenbrock et al. 2007). Anhand der Lage in Bezug auf den inneren Gehörgang sowie der Größe erfolgt in der Tabelle 1 dargestellte Einteilung nach Koos (Koos et al. 1998).

Grad	Lokalisation	Größe
I	Intrameatal	< 10 mm
II	Intra – und Extrameatal	< 20 mm
III	Kontakt zum Hirnstamm	< 30 mm
IV	Verlagerung Hirnstamm	> 30 mm

Tab. 1: Koos-Klassifikation (Koos et al. 1998)

Eine weitere Einteilung erfolgt nach Jackler (Abb 2), wobei zusätzlich zu den in der Koos-Klassifikation beschriebenen Größen eine Unterteilung in intrameatal gelegene Tumoren und kleine Tumoren unter 1 cm vorgenommen wird.

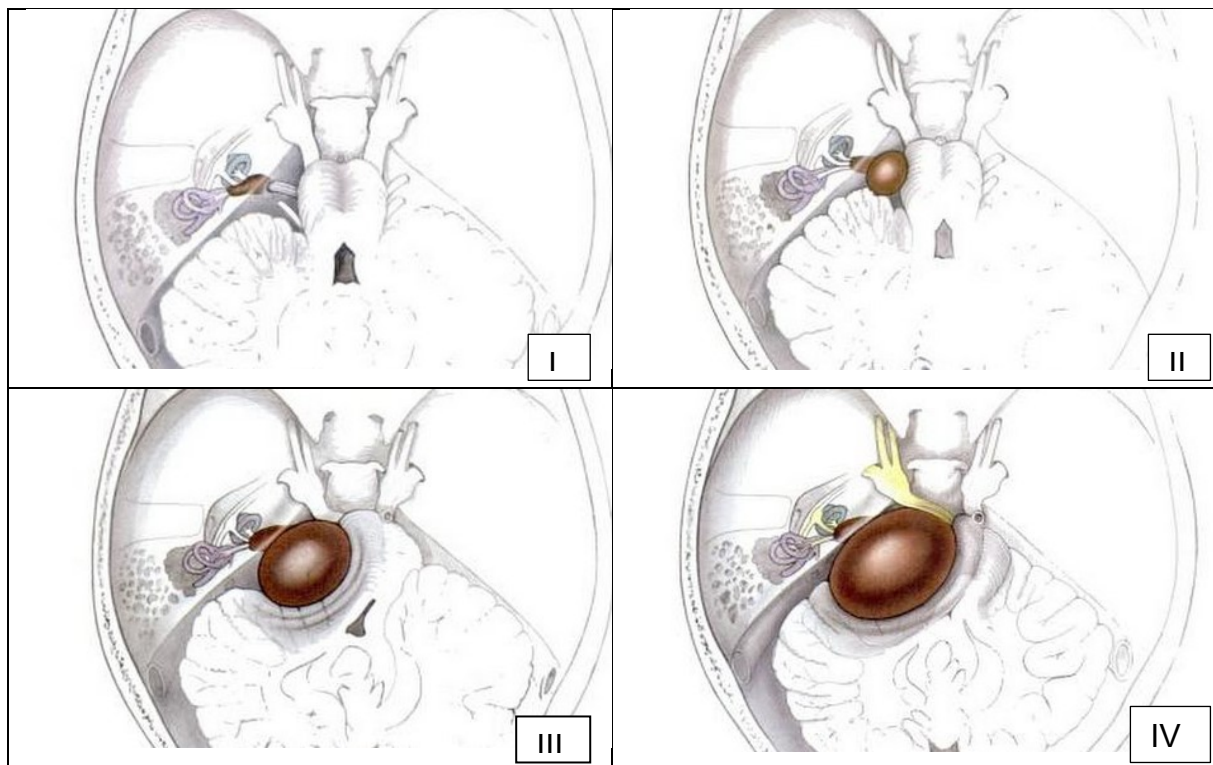


Abb. 2: Vestibularisschwannom Stadium I-IV nach Jackler (Jackler 2008)

Die Symptome von Patienten mit Vestibularisschwannom sind eine einseitige Hörminderung (45% - 98%), Gleichgewichtsstörungen (15% - 67%), Cephalgie (11%) sowie Tinnitus (6% - 70%). Weiterhin wird über Störungen des N. facialis und N. Trigemimus

berichtet (Wilcke 1973). Die häufig von Patienten als erstes bemerkte Hörminderung verläuft meist langsam progredient, teilweise können auch rezidivierende Hörstürze als erstes Symptom auftreten, etwa 1 – 2% aller Hörstürze sind auf ein VS zurückzuführen (Schulze und Zahnert 2014). Gleichgewichtsstörungen treten meist erst im weiteren Verlauf der Krankheit auf, wirken sich dann aber mit am stärksten auf die Lebensqualität der Patienten aus (Myrseth et al. 2006) und korrelieren mit der dauerhaften Abhängigkeit von sozialen Leistungen (Berufsunfähigkeitsrente) (Breivik et al. 2013).

Indikatoren, die eine sichere Vorhersage über das Wachstumsverhalten eines VS zulassen, gibt es bis dato nicht (Diensthuber et al. 2006). Bekannt ist jedoch, dass das Wachstum des VS größenabhängig ist. So ist bei kleinen intrameatalen Tumoren <1 cm in den Verlaufskontrollen keine oder nur eine geringe Größenprogredienz festzustellen, während bei (größeren) extrameatalen Tumoren eine Größenzunahme von teilweise 1,8 – 5,9 mm pro Jahr zu verzeichnen ist (Selesnick und Johnson 1998) (Charabi et al. 2000) (Battaglia et al. 2006). Intrameatal gelegene Tumore wachsen im Schnitt nur etwa 0,2 mm/Jahr, während Tumoren mit einer Größe von 20 mm knapp 1,2 mm pro Jahr wachsen (Battaglia et al. 2006). Insgesamt sind etwa 50% der VS größenkonstant und weisen keinerlei Wachstumstendenz vor (Hofmann und Choné 2011, Arthurs et al. 2011). Sughrue et al. fanden heraus, dass die Wachstumsrate der VS einen drohenden Hörverlust mit höherer Wahrscheinlichkeit vorhersagen kann als die Tumorgöße bei Diagnosestellung (Sughrue et al. 2010).

2.4 Bildgebende Diagnostik von Vestibularisschwannomen

Die MRT gilt als Goldstandard für die Diagnose von Vestibularisschwannomen (Fortnum et al. 2009). Insbesondere kleine Läsionen ab 3 mm können detektiert werden, sodass eine Sensitivität und Spezifität von fast 100% erreicht wird (Hofmann und Choné 2011, Fortnum et al. 2009). Zudem können in der MRT auch Lagebeziehungen zu den Hirnnerven (N. facialis, N. vestibulocochlearis) und dem Hirnstamm dargestellt werden. Neben der initialen Diagnose dient die MRT auch als Verlaufskontrolle und - falls eine Therapie angestrebt wird – zur prätherapeutischen Planung (OP-Zugangsweg, Lagebeziehung des Tumors zu anderen Strukturen, bzw. Planung des Bestrahlungsfeldes etc.) (Cohnen 2012). In der nativen MRT stellen sich die Tumoren isointens dar. In der T1 – Wichtung sind sie hypo- bis isointens und in der T2 – Wichtung leicht hyperintens (Horger et al. 2010). Teilweise kann ein „filling defect“ im hellen

Liquor bei extremer T2-Wichtung auffallen (Hofmann und Choné 2011) Der in Kapitel 2.3 beschriebene histologische Subtyp Antoni A stellt sich in der MRT als homogene Raumforderung dar, wohingegen eine inhomogene Darstellung der Schwannome beim Subtyp Antoni B aufgrund der zystischen und regressiven veränderten Tumoren auffällt. (Moskopp und Wassmann 2014) (Uhlenbrock et al. 2007). Für die Diagnostik wird die Durchführung einer MRT mit hochauflösender T2-Wichtung bzw. stark T2 gewichteter Constructive-interferende-in-a-steady-states (CISS)- Sequenz plus eine hochauflösende T1-Wichtung nach Gabe von Gadolinium Kontrastmittel empfohlen (Hasepass et al. 2012). In Abb. 3 ist die typische Eistütenform eines intra- und extrameatalen Vestibularisschwannoms gut zu erkennen. Ein rein intrameatales Vestibularisschwannom stellt sich zylindrisch im inneren Gehörgang dar (Cohnen 2012). Differenzialdiagnostisch muss wie in Kapitel 2.2 beschrieben an Meningeome, Ependymome und Glomus-jugulare-Tumore gedacht werden. Seltener treten Lymphome, Sarkoidose oder Metastasen auf. Insgesamt kann ein Vestibularisschwannom in der MRT aufgrund der typischen Lage sowie des Signalverhaltens nach Applikation von Kontrastmittel (KM) mit großer Sicherheit identifiziert werden.

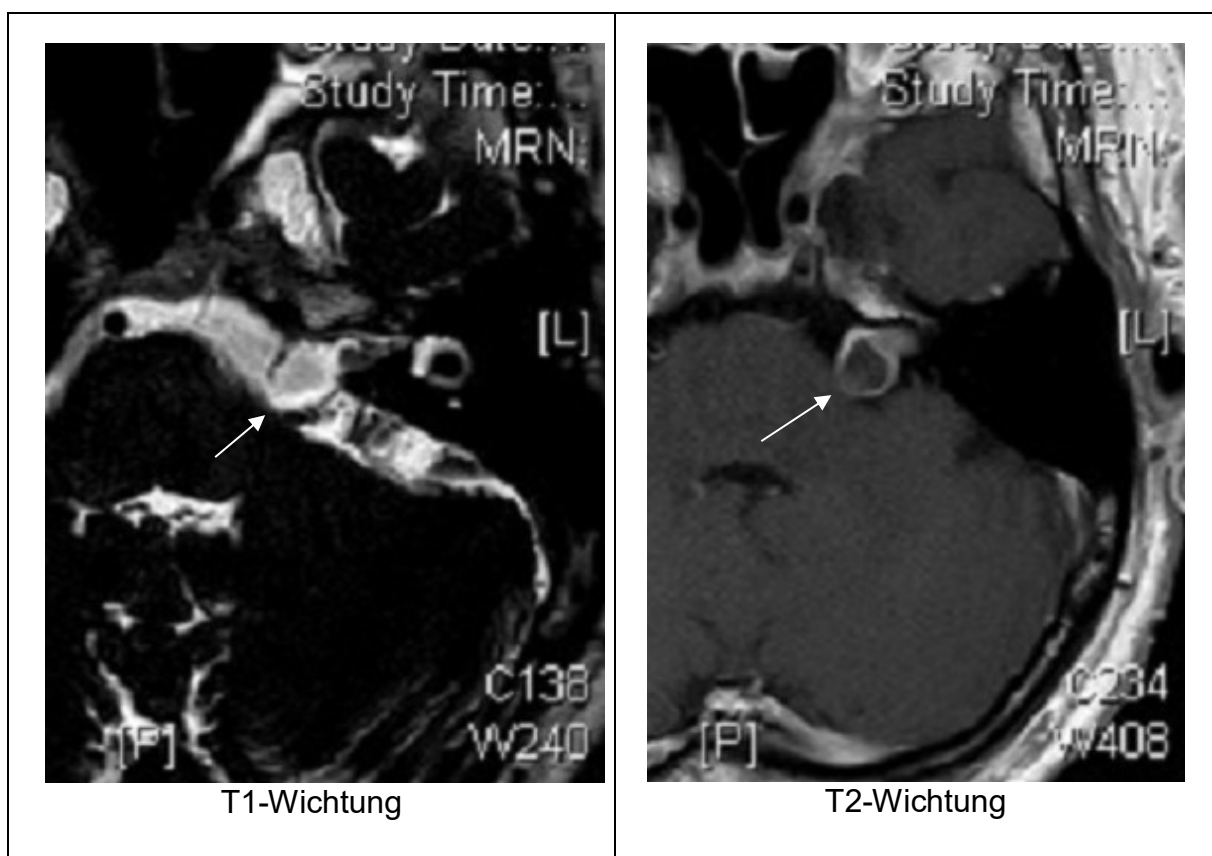


Abb. 3: Intra- und extrameatales Vestibularisschwannom links bei Pat. Nr. 21, MRT mit KM (Gadolinium), transversale Schicht

2.5 Audiologische Diagnostik von Vestibularisschwannomen mittels frühen akustischen Potentialen

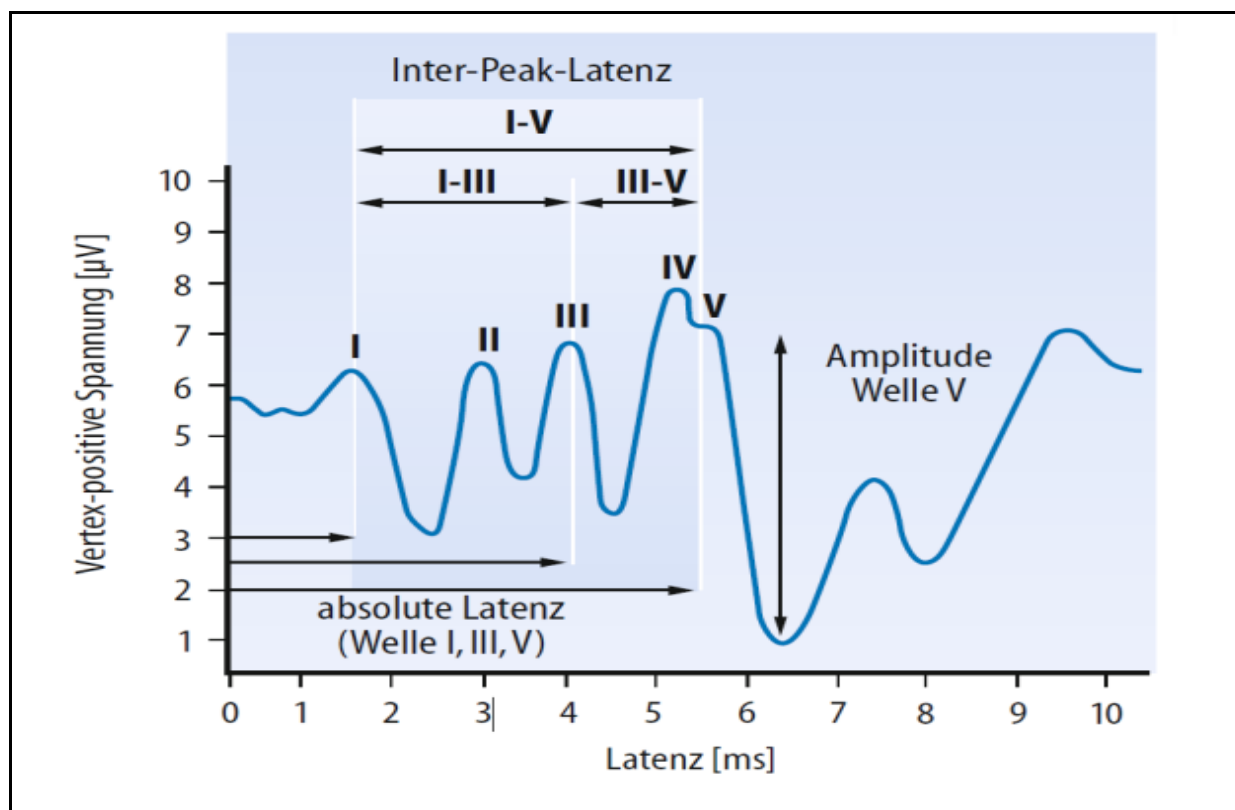
Mittels früher akustisch evozierter Potentiale (FAEP) können Pathologien im Bereich der Hörbahn vom Spiralganglion bis zum Lemniscus lateralis dargestellt werden. Daraus resultiert die zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit. In den folgenden Abschnitten soll zunächst auf die FAEP im Allgemeinen eingegangen werden, bevor der Zusammenhang mit der Diagnostik von Vestibularisschwannomen hergestellt wird.

Als FAEP bezeichnet man die nach einem zeitlich begrenzten akustisch applizierten Reiz ableitbaren, transienten und verzögerten charakteristischen Amplituden im EEG. Die Aufzeichnung eines EEG-Abschnitts beginnt kurz vor oder mit der Reizgebung (Messzeitfenster), die Reizwiederholungsrate sollte zwischen 10 und 30 Hz gewählt werden (Picton 2011). Die mehrfach applizierten Reize führen zu Veränderungen bestimmter Abschnitte im EEG. Eine Mittelung dieser Veränderungen ergibt eine zeitabhängige Potenzialkurve. Innerhalb welchen Zeitfensters die FAEP auftreten, ist unter anderem vom Alter des Patienten (Hörbahnreifung) und vom dargebotenen Reiz abhängig. In aller Regel werden jedoch die bei einem Erwachsenen durch einen Click-Reiz ausgelösten frühen Potentiale innerhalb von 15 ms nach Reizdarbietung erfasst (Burkard et al. 2007). Eine verwertbare Registrierung der FAEP kann durch unterschiedliche Faktoren beeinträchtigt werden. Dazu zählt das bestehende Ruhe-EEG, da seine Amplituden teilweise um ein Vielfaches höher als die der FAEP sind und diese somit überlagern. Zusätzliche Störeinflüsse sind Muskelpotentiale sowie elektromagnetische Störsignale. Für valide Messungen mit möglichst genauer Identifizierung der FAEP Amplituden ist also die Anhebung des Signal-Rausch-Verhältnisses (Signal = FAEP, Rauschen = spontan EEG) unerlässlich. Dies wird erreicht durch:

- lineare EEG-Verstärkung mit hoher Gleichtaktunterdrückung,
- Filterung des EEG Signals,
- Artefaktunterdrückung,
- Signalmittelung,
- akustische und elektrische Abschirmung und eine
- entspannte Lagerung des Patienten zur Vermeidung von Muskelpotentialen.

Des Weiteren können pathologische Veränderungen im Verlauf der Hörbahn die Interpretation der Befunde erschweren, daher ist es hilfreich, vor der Potenzialableitung eine Reintonaudiometrie durchzuführen, um bereits einen ersten Eindruck über das Hörvermögen zu bekommen. Eine reine Mittelohrschwerhörigkeit (Dämpfung des

Eingangspegels) führt zu einer Latenzverzögerung aller FAEP-Komponenten, die zentrale Laufzeiten (Interpeaklatenzen, IPL) bleiben jedoch normwertig, eine reine Innenohrschwerhörigkeit führt schwelennah zu Latenzverzögerung, bei starkem Hochtonabfall kann die Latenzverzögerung ggf. auch überschwellig anhalten. Auch hier sind die IPL normal (Strutz 2010) (Picton 2011). Potenzialkurven, welche in sehr guter Qualität bei unterschiedlichem Reizpegel registriert werden, erlauben nach der Auswertung eine hördiagnostische Aussage. Genaue Empfehlungen zur Erfassung der FAEP wurden durch die Arbeitsgemeinschaft Deutschsprachiger Audiologen und Neurootologen (ADANO) erarbeitet (ADANO 2006). Die diagnostische Methode, die die FAEP erfasst, wird als Brainstem evoked response audiometry (BERA) oder im Deutschen als Hirnstammaudiometrie bezeichnet. Hier stellen sich die durch einen akustischen Reiz evozierten Potenzialkomponenten, welche entlang der Hörbahn entstehen, als Wellen, die mit verschiedener Latenz einhergehen, dar. Dabei sind die ersten fünf Potenzialkomponenten, die nach Jewett und Williston (1971) mit römischen Ziffern I–V gekennzeichnet werden, von klinischer Relevanz. Die Lokalisation der Generierung der Potentialkomponenten ist in Abb. 4 mit aufgeführt.



Welle	Lokalisation der Generierung der Potenzialwellen	Mediane Latenzzeiten [ms]	Standardabweichung [ms]
I	Initialsegment des Hörnervens, Spiralganglion	1,69	0,13
II	Übergang Hörnerv-Hirnstamm	2,78	0,19
III	Nucleus cochlearis	3,77	0,20
IV	Ipsilaterale obere Olive oder Lemniscus lateralis	4,97	0,24
V	Kontralaterale obere Olive, Lemniscus lateralis oder Colliculus inferior	5,63	0,24
Latenzen		Normwert in [ms]	
Interpeaklatenz Welle I-III		2 ¹ ; 2,6 ²	
Interpeaklatenz Welle I-V		4,2 ¹ ; 4,5 ²	
Latenzdifferenz Welle V		0,3 ^{1 2}	

Abb. 4 Schematische BERA-Ableitung (Reiß 2009) und Normlatenzen der Click BERA [ms]

¹(Hassepass et al. 2012)²(Picton 2011)

Wie in Abb. 4 dargestellt, erlaubt die Auswertung der Wellen I-V, der IPL sowie die der interauralen Latenzdifferenz der Welle V eine topodiagnostische Aussage zur Differenzierung von cochleären und retrocochleären Hörstörungen. Ein charakteristisches Merkmal der Welle V ist der ihrem Peak folgende steile Kurvenabfall unter die Basislinie. Dies ist die visuell am stärkste auffallende Wellenform, die sich sogar bis zur subjektiven Hörschwelle verfolgen lässt, und deshalb einen wichtigen Stellenwert in der Auswertung der Messungen einnimmt (Picton 2011).

Die genannten Normwerte der IPL verlängern sich aufgrund der neuronalen Schädigung durch das Vorliegen eines VS. Der Parameter der interauralen Latenzdifferenz der Welle V ist beim Vorliegen einer einseitigen Pathologie im Bereich der Hörbahn verlängert. In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zu der Frage, ab welcher interauralen Latenzdifferenz, auch Grenzwert genannt, von einem pathologischen Befund gesprochen wird. Zumeist wird ein Grenzwert von 0,3 ms zugrunde gelegt - bei größerer Latenzdifferenz gilt der erhobene Befund als pathologisch. Dieser Grenzwert ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Anhand der in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse (Kapitel 5.3) wird in der Diskussion auf diese Grenzwertfestlegung eingegangen werden.

Für die Auswertung sind die Kenntnis des applizierten Reizpegels sowie die seiner Frequenzzusammensetzung essentiell, da diese Parameter erheblichen Einfluss auf die abgeleiteten Potentialkomponenten sowie den zeitlichen Ablauf haben. Die unterschiedlichen Reize, die für die Generierung der FAEP eingesetzt werden, sollen in den folgenden Abschnitten zunächst erläutert werden, da ihre Modifikation und die dadurch erreichte Veränderung in der Ableitung der Potenziale mit dem Ziel, kleine VS sicherer diagnostizieren zu können, die Grundlage der Fragestellung der vorliegenden Arbeit bildet.

Click-Reiz

Zur objektiven Schätzung der Hörschwelle im Hauptsprachbereich und zur Topodiagnostik wird in aller Regel ein Click-Reiz eingesetzt. Der Click-Reiz ist ein Rechteckimpuls mit einer Plateaudauer von etwa 100 μ s und erfüllt somit die Kriterien (kurze Dauer, steile Amplitude), die zu einer peripheren synchronen Reizantwort führen. Der Click-Reiz ist ein breitbandiger, nicht frequenzspezifischer Stimulus (Schönweiler und Ptok 1995). Durch den elektrisch-akustischen Wandler wird der elektrisch gut definierte Clickverlauf verändert, sodass fast nur hochfrequente Anteile übertragen werden. Dies führt dazu, dass der Click im Bereich zwischen 1 und 4 kHz ein spektrales Maximum aufweist und für den tieftonalen Bereich eher defizitär ist. Trotzdem gibt es gute Gründe, weshalb der Click-Reiz bei den meisten BERA-Messungen genutzt wird: Die Reizantworten sind außerordentlich stabil gegenüber Einflüssen wie Alter, Reifung, Aufmerksamkeit und Vigilanz des Probanden. Eine Aussage darüber, ob eine neuronale (retrocochleäre) Beteiligung an der Ätiologie der Hörstörung vorliegt, kann mittels Click-Reizes mit eingeschränkter Sicherheit getroffen werden. Die Sensitivität ist stark von der Größe des VS abhängig und nimmt bei Tumoren die kleiner als 1 cm sind deutlich ab.

Chirp-Reiz

Der Chirp-Reiz (chirp = Zirpen bzw. Zwitschern) besteht ebenso wie der Click-Reiz aus unterschiedlichen Frequenzen, die jedoch in Anlehnung an die Tonotopie der Cochlea versetzt eingespielt werden. So liegen zeitlich betrachtet die tiefen Frequenzen des Reizes vor den hohen Frequenzen. Somit werden die apikal gelegenen Bereiche der Cochlea, welche die tieffrequenten Töne umfassen, zeitgleich mit den basal gelegenen, hochfrequenten Bereichen angesprochen. Damit wird erreicht, dass

verschiedene Regionen der Cochlea zeitgleich reagieren, die Laufzeitunterschiede entlang der Basilarmembran werden ausgeglichen. Der Chirp ist theoretisch so generiert, dass eine maximale neuronale Erregung und Auslösung von Aktionspotenzialen erst dann stattfinden, wenn die letzte enthaltene Frequenz ihren Transformationsort in der Cochlea erreicht hat. Durch diese Synchronisation der Nervenfasererregung entsteht in der Ableitung eine höhere Amplitude, welche wiederum die Auswertung erleichtert (Dau et al. 1999) (Chertoff et al. 2010). Es kann zwischen unterschiedlichen Chirp-Reizen unterschieden werden, welche auf jeweils etwas unterschiedlichen Annahmen der cochleären und neuronalen Latenzen basieren. So wurden die frequenzspezifischen Latenzen der Welle V, welche aus der Tonburst-BERA von Neely et al (Neely und Norton 1986) abgeleitet wurden, im später von Dau et al. entwickelten Chirp-Reiz (sog. A - Chirp) berücksichtigt. Hier wird vorausgesetzt, dass die Gesamtlatenzen der Welle V die Summe der mechanischen und neuronalen Komponenten ist. Eine andere Art von Chirp Stimulus (CE Chirp) wurde durch die Überlagerung verschiedener Frequenzbänder von Elberling et al. entwickelt. Ein Teilreiz des CE Chirps bildet der schmalbandige Chirp mit einem Intensitätsmaximum zwischen 350 und 700 Hz mit einer Mittenfrequenz von 500 Hz (Elberling & Don, 2010). Ein weiterer von Shera et al. entwickelter Chirp basiert auf Messungen der otoakustischen Emissionen (OAE). Dabei wurden die Verzögerungen der OAEs in Verbindung zu den durch die Basilarmembran hervorgerufenen Verzögerungen gebracht. Der von Dau 2004 (Dau und Fobel 2004) entwickelte Chirp wiederum basiert auf dem Model von de Boer, welches ein lineares Cochlea-Modell zugrunde legt (Dau et al. 1999) (Boer 1980). Dieser Chirp ist die Basis für die Erzeugung der in dieser Arbeit verwendeten Chirp-Reize, die im Material- und Methodenteil weiter erläutert werden.

Nach der Auseinandersetzung mit den verschiedenen Reizformen soll in den folgenden Abschnitten auf deren Einfluss auf die AEP eingegangen werden. Wie bereits erwähnt, haben neben der Frequenzzusammensetzung auch die applizierten Reizpegel entscheidenden Einfluss auf die registrierten Potenziale. Während die Wellen I und III erst ab Reizpegeln, die 50 bzw. 30 dB HL über der Hörschwelle liegen, nachgewiesen werden können, ist die Welle V auch schwelennah noch nachweisbar. Die Potenzialamplituden nehmen mit zunehmendem Reizpegel zu und die Latenzen nehmen ab (Hoth 1985). Dies hängt zum einen mit der schnelleren cochleären Verarbeitungszeit bei größerer Intensität zusammen (Abnahme der Latenzen). Zum anderen werden bei

höheren Lautstärkepegeln auch die in benachbarten cochleären Frequenzabschnitten liegenden Haarzellen angesprochen, die somit gesteigerte Anzahl von reagierenden Haarzellen spiegelt sich in einer größeren Amplitude wider (Picton 2011). Die Interpeaklatenzen sind jedoch nach Ausreifung der Hörbahn unabhängig vom Reizpegel konstant (Picton 2011). In Kenntnis dieser beeinflussenden Faktoren können nun Pathologien erfasst werden. Eine Verzögerung der IPL I–III bzw. I–V sowie die Verlängerung der interauralen Latenzdifferenz der Welle V über die o.g. Normen hinaus gelten als Kriterium für eine retrocochleäre Hörstörung, ausgelöst beispielsweise durch ein Vestibularisschwannom. Picton et al. vermuteten, dass ein VS insbesondere die hochfrequenten Nervenfasern beeinträchtigt und eine Desynchronisierung bzw. Blockierung dieser Fasern dazu führt, dass die abgeleitete Welle V nicht - wie bei gesunden Patienten üblich - die cochleäre Aktivität der hochfrequenten Regionen, sondern der tieffrequenten Regionen abbildet. Aufgrund der cochleären Verzögerung zwischen hochfrequenten und tieffrequenten Bereichen der Cochlea kommt es zu einer Latenzverzögerung der Welle V sowie einer Verlängerung der IPL I–V (Picton 2011).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die BERA als nicht invasive, vielfach verfügbare audilogische Untersuchung zur Diagnostik von VS eingesetzt werden kann. Grundvoraussetzung dafür ist eine durch den Tumor hervorgerufene Schädigung des N. vestibulocochlearis, welche konsekutiv zu einer desynchronisierten oder blockierten, in jedem Fall pathologischen Nervenleitgeschwindigkeit führt. Dies beinhaltet die Schädigung der notwendigen Anzahl von Nervenfasern, um ein pathologisches Ergebnis in der BERA hervorzurufen, ebenso wie das Ausfallen genau der Nervenfasern, welche für eine normwertige Generierung der Amplitude notwendig wären (Don et al. 1997).

Die BERA galt in den 1990er Jahren noch als sehr sichere Methode zur Diagnose von retrocochleären Läsionen. Es wurde eine Sensitivität von 98% angegeben (J.A. et al. 1980). Im Laufe der Zeit und mit zunehmender Verbesserung der bildgebenden Diagnostik wurden jedoch Studien veröffentlicht, in denen deutlich wurde, dass insbesondere kleine VS (< 1 cm) nur mit einer Sensitivität von etwa 80% erfasst werden können.

Aus dieser Tatsache entwickelte sich die Fragestellung dieser Arbeit, ob durch eine veränderte Reizzusammensetzung die Sensitivität zur Erfassung von VS gesteigert werden könnte.

2.6 Therapie von Vestibularisschwanomen

Das VS kann operativ oder strahlentherapeutisch behandelt werden. Alternativ besteht die Möglichkeit der jährlichen Bildgebung und folgender Neuevaluation („Wait and scan“), wenn keine Therapie indiziert ist, oder vom Patienten abgelehnt wird.

Operative Therapie

Die mikrochirurgische Therapie ist für intra- und extrameatale Tumoren indiziert und kann auch bei einer Größe von über 3 cm durchgeführt werden. Eine Indikation zur Therapie liegt bei zusätzlich bestehendem Schwindel oder an Taubheit grenzender Hörminderung vor. Aber auch bei kleinen Tumoren besteht eine OP-Indikation mit dem Ziel der hörerhaltenden Operation (Moskopp und Wassmann 2014). Insbesondere jungen Patienten ohne weitere Komorbiditäten wird zu einer operativen Therapie geraten, da in der Regel eine komplette Tumorsektion möglich ist. Komplikationen können in Form einer Liquorfistel (6 – 11%) (Arthurs et al. 2011) oder Meningitis (2 – 3%) auftreten. Eine passagere Dysphagie (< 5%) durch die Schädigung anderer Hirnnerven und das Auftreten eines Hydrozephalus (1 – 3%) werden beschrieben. Zudem kann es in Abhängigkeit von der Größe des resezierten Tumors zu Schädigungen des N. facialis kommen (13 – 19 %, bzw. 10% bei VS < 30 mm) (Arthurs et al. 2011).

Strahlentherapie

Eine Bestrahlung eignet sich primär für ältere Patienten oder Patienten mit Komorbiditäten, die keiner operativen Therapie zugeführt werden können. Das primäre Ziel dieses Therapieverfahrens ist die lokale Tumorkontrolle sowie der Erhalt des Hörvermögens (Schick und Unterberg 2011). Für die Strahlentherapie wird eine Kobaltquelle („Gamma-knife“) oder ein Linearbeschleuniger („Cyberknife“) verwendet. Es besteht die Möglichkeit einer konventionell oder stereotaktisch durchgeführten Therapie, die Bestrahlung kann einzzeitig oder fraktioniert (Hamm et al. 2010) erfolgen. Aufgrund eines durch die Strahlentherapie entstehenden Ödems ist die maximal für eine Strahlentherapie geeignete Größe etwa 3 cm, bei größeren Tumoren besteht die Gefahr, dass das durch die Strahlentherapie hervorgerufene Ödem zu lebensbedrohlich erhöhtem Hirndruck führen kann. Des Weiteren kann bei größeren Tumoren durch die Strahlentherapie kein sicherer Wachstumsstopp erreicht werden. Der Vorteil der Strahlentherapie liegt in der Umgehung einer Operation in Vollnarkose mit den damit

einhergehenden chirurgischen und anästhesiologischen Komplikationsmöglichkeiten (z.B. Blutungen, Wundinfektionen, Narkosezwischenfälle usw.). Sie bietet für kleine VS in 89 – 100% der Fälle eine Tumorkontrolle, der N. facialis und das Gehör können in vielen Fällen erhalten bleiben (Arthurs et al. 2011). Es ist jedoch zu beachten, dass sich das Hörvermögen aufgrund der langsamen Fibrosierung des bestrahlten Gewebes noch bis zu drei Jahre nach der Bestrahlung verschlechtern kann.

Wait and scan

Diese dritte Option wird für kleine Tumoren ohne Symptomatik empfohlen. Mit Hilfe der MRT erfolgt die Größenkontrolle und bei Größenzunahme oder dem Auftreten von Symptomen kann die Entscheidung für eine Therapie gefällt werden.

3 Ziele der Arbeit

Im Rahmen des Screenings von kleinen VS ist die Hirnstammaudiometrie in den Hintergrund gerückt, da die Sensitivität nicht an die der MRT heranreicht. Die MRT ist, wie bereits in der Einleitung dargestellt der Goldstandard für die Diagnostik von kleinen VS. Die vorliegende Arbeit wurde aus der Überlegung entwickelt, welche Möglichkeiten zur Sensitivitätssteigerung der Hirnstammaudiometrie bestehen. Eine wichtige Komponente der BERA ist die Nutzung eines geeigneten akustischen Reizes mit dem einerseits noch funktionierende Anteile der Hörbahn angesprochen und in der Ableitung dargestellt werden können und somit der Auswertung durch den Untersucher zur Verfügung stehen. Andererseits sollten durch den idealen Hörreiz pathologische Veränderungen im Bereich der Hörbahn erfasst und in der Ableitung dargestellt werden. Daher wurden für die Durchführung der klinischen Studie Modifikationen der in der Einleitung bereits dargelegten Reize vorgenommen. Diese wurden teils einzeln und teils als Kombinationsreiz appliziert.

Falls es durch eine andere Reizform als den üblichen Click-Reiz möglich wäre, auch bei kleinen VS Latenzveränderungen in der BERA hervorzurufen, und damit die Sensitivität der Hirnstammaudiometrie zu steigern, könnte die BERA wieder einen höheren Stellenwert erlangen und stünde neben der MRT als valides Diagnostikum zur Verfügung. Sollten die Ergebnisse zeigen, dass auch mit einer Veränderung des applizierten Reizes keine valideren Informationen über eine retrocochleäre Störung gewonnen werden können, so müsste die BERA als für die Diagnostik von kleinen VS nicht mehr zeitgemäß eingestuft werden. Dies würde den Nutzen der BERA für die Diagnostik von VS weiter einschränken.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollten somit die Grundlage für eine richtungsweisende Betrachtung darlegen, inwieweit der Einsatz der FAEP in modifizierter Form noch als zeitgemäß und befriedigend zum Screening von insbesondere kleinen VS in der Praxis angesehen werden kann.

4 Material und Methoden

4.1 Ethikvotum

Das Studienprotokoll wurde am 08.05.2014 der Ethikkommission des Universitätsklinikums Jena vorgestellt und von dieser genehmigt.

4.2 Patientenselektion

Die Auswahl der Patienten erfolgte auf Grundlage der Patientenakten mit der Diagnose Vestibularisschwannom (Diagnoseschlüssel ICD – 10 GM D33.3) der HNO-Klinik des Helios Klinikums Erfurt sowie der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Jena. Die Messungen fanden im Zeitraum vom 03.09.2014 bis 25.03.2016 statt. In Erfurt konnten die Akten direkt in der HNO-Ambulanz eingesehen werden, in Jena erfolgte die Sichtung der digitalisierten Akten anhand der Computerprogramme SAP NetWeaver (SAP GmbH Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung, Walldorf) und MCS (Modulare Computer und Software Systeme, Eltville).

Es wurden die Patienten mit einseitigem, bisher nicht behandeltem, und mittels Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesenem Vestibularisschwannom ausgewählt. Einschlusskriterium war zudem eine Normakusis (altersentsprechendes Hörvermögen) auf der nicht vom Vestibularisschwannom beteiligten Seite, sowie die Abwesenheit von anderen intrakraniellen Prozessen. Ebenso war ein Zusammenhang des Vestibularisschwannoms mit syndromalen Erkrankungen wie z. B. der Neurofibromatose auszuschließen. Weiterhin sollte der Hörverlust auf der betroffenen Seite im Reintonaudiogramm im Frequenzbereich 500 – 4000 Hz nicht mehr als 40 dB HL betragen. Anhand der o. g. Kriterien wurde eine Excel-Tabelle (Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Cooperation, Redmond, USA)) erstellt, die Name, Vorname, Geburtsdatum und Anschrift der ausgewählten Patienten enthielt. Insgesamt konnten nach oben genannten Kriterien 47 Patienten, 45 aus dem Helios Klinikum Erfurt und 2 aus dem Universitätsklinikum Jena, in die Studie eingeschlossen werden. Die Patienten wurden per Post zu der Teilnahme an der Studie eingeladen. Der Brief beinhaltete ein Anschreiben mit einem Terminvorschlag, den Aufklärungsbogen zu der Studie sowie eine Einverständniserklärung für die Durchführung (Anhang 9.3).

Von den 47 angeschriebenen Patienten erklärten sich 29 mit der Teilnahme an der Studie einverstanden, 9 Patienten lehnten eine Teilnahme ab und weitere 9 Patienten gaben keine Rückmeldung. Weitere 8 Patienten mussten aufgrund einer

Verschlechterung des Hörvermögens (Hörverlust mehr als 40 dB HL im Frequenzbereich 500 – 4000 Hz im Reintonaudiogramm) zum Zeitpunkt der Vorstellung in der HNO - Klinik ausgeschlossen werden. Daraus resultierten 21 Patienten (7 männlich, 14 weiblich) bei denen die Messungen durchgeführt werden konnten. Das Alter der Patienten lag bei 52,98 (Mittelwert) bzw. 52,80 (Median) Jahren. Sämtliche Messungen wurden in der HNO - Ambulanz des Helios Klinikums Erfurt durchgeführt. Die Patienten wurden zunächst anhand des bereits postalisch zugesendeten Patienteninformationsbogens über die Studie aufgeklärt, konnten ihre verbliebenen Fragen stellen und wurden im Anschluss um ihr schriftliches Einverständnis gebeten. Im Rahmen des Vorgesprächs und der Aufklärung über die Untersuchungen wurde den Patienten ein Fragebogen ausgehändigt (Anhang 9.4). Hier wurden das Datum der Erstdiagnose, die ersten Symptome und eine kontralaterale Hörstörung erfragt. Des Weiteren wurden aktuelle Beschwerden und Beschwerdeveränderungen erfasst. Weiterhin wurden die Patienten dazu befragt, ob sie die Diagnose und die abwartende Verhaltensweise mit regelmäßigen Kontrollen als belastend wahrnehmen würden.

Vor Durchführung der Messungen erfolgte eine binaurale Ohrmikroskopie. Es wurden ein Tympanogramm (Impedanzaudiometer Typ AT 235, Interacoustics, Assens, Dänemark) sowie ein Reintonaudiogramm bei 250 – 8000 Hz (Audiometer Typ MA 55, Maico, Berlin) in einem schallisolierten Raum nach DIN 8253-1 erstellt. Im Anschluss erfolgten BERA-Untersuchungen, welche eigenständig durchgeführt wurden.

4.3 Größe des Vestibularisschwannoms

Die Lage sowie der maximale Durchmesser des VS zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (definiert als erste Feststellung des VS in einer MRT) und zum Zeitpunkt der letzten MRT wurden in einer Excel-Tabelle erfasst. Der maximale Durchmesser konnte bei 16 Patienten aus den vorliegenden MRT-Befundberichten entnommen werden. Bei 5 Patienten lagen hingegen die radiologischen Befunde nicht vor. Um die Größe der Schwannome zu bestimmen, wurden die MRT-Aufnahmen dieser Patienten einer neuroradiologischen Auswertung unterzogen. Das kleinste Schwannom war 2 mm, das größte 17 mm groß. Der Median lag bei 6,0 mm und der Mittelwert bei 6,96 mm (Abb. 5).

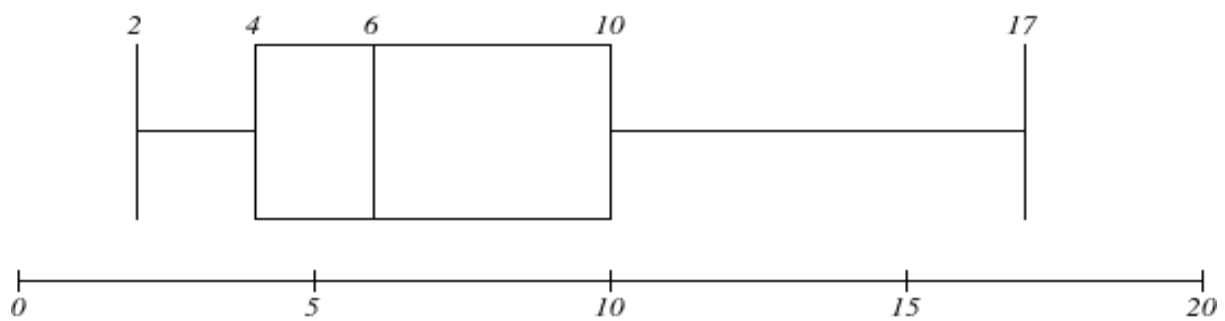


Abb. 5: Größenverteilung Vestibularisschwannom [mm], Darstellung mittels Box-Plot.

4.4 Verwendete Stimuli

Im Rahmen der BERA kamen drei unterschiedliche Reize zum Einsatz (Abb. 6). Diese wurden sowohl als Einzelreiz als auch als Reizkombinationen appliziert und sollen in den folgenden Abschnitten näher erklärt werden.

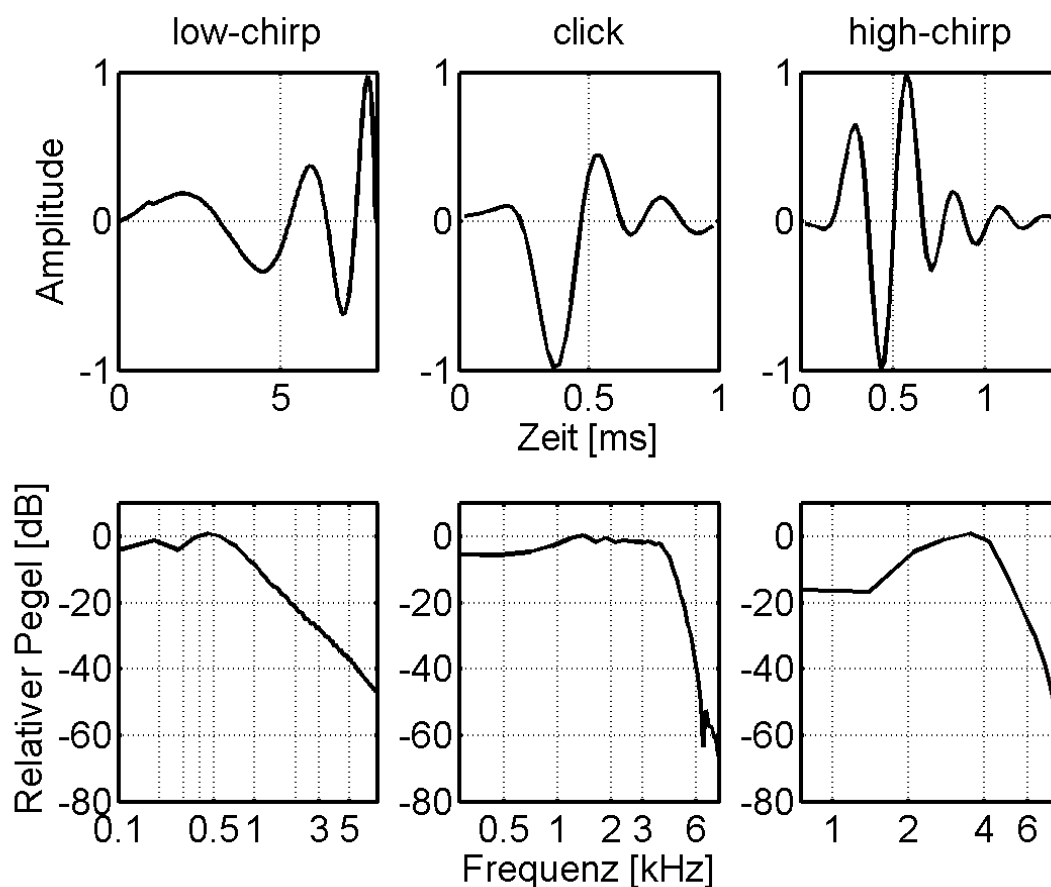


Abb. 6: In den Messungen verwendete Stimuli: Low Chirp, Click und High-Chirp.

Click-Reiz

Der in dieser Arbeit verwendete Click-Reiz wies ein spektrales Maximum zwischen 1 und 4 kHz auf und entsprach dem in der alltäglichen BERA üblicherweise und seit vielen Jahren etabliertem Reiz (Picton 2011).

Low-Chirp

Der verwendete Low-Chirp war ein Frequenzausschnitt des M-Chirps (Dau et al. 1999) und beinhaltete Frequenzen zwischen 100 und 850 Hz mit einem spektralen Maximum zwischen 300 und 600 Hz. Somit wurden nur apikale und damit die tieffrequenten Areale der Cochlea angeregt (Plotz et al. 2006, Baljic et al. 2017).

High-Chirp

Der High-Chirp war ebenso wie der Low-Chirp ein Frequenzausschnitt des von Dau et al entwickelten M-Chirps. Er umfasste einen Frequenzbereich von 2700 Hz bis 6800 Hz mit dem spektralen Maximum um 4 kHz (Baljic und Walger 2018).

4.5 Messaufbau

Die Messungen der BERA wurden in einem akustisch und elektrisch abgeschirmten Raum durchgeführt. Räumlichkeiten und Technik entsprachen den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Deutschsprachiger Audiologen und Neurootologen (ADANO 2006). Es wurde darauf geachtet, dass die Patienten bequem lagen, um das Entstehen von Muskelpotentialen, und daraus entstehende Artefakte in den Ableitungen, zu minimieren. Einschlafen war erwünscht. Nach den Erläuterungen wurde mit Peeling - Gel (Skin Preparation Gel, Fa Nihon Kohden, Tokyo, Japan) die Haut im Bereich der zu klebenden Elektroden präpariert, um eine gute Leitfähigkeit zu gewährleisten. Anschließend wurde je eine EEG-Elektrode auf die mittlere Stirn am Haaransatz sowie das linke Schlüsselbein geklebt und die mit Elektroden - Gel (Lectron II, conductivity Gel, Pharmaceutical Innovations, Inc, Newark, USA) versehenen Clips zur ipsi- und kontralateralen Aufnahme des EEG-Signals an den Ohrläppchen befestigt. Das Biosignal wurde somit ipsilateral zwischen linkem negativem Ohrläppchen und positiver Stirn und kontralateral zwischen rechtem negativem Ohrläppchen und positiver Stirn abgeleitet. Bei einer Patientin erfolgte die Ableitung statt über die Ohrläppchen-Elektroden über zwei im Nacken geklebten EEG-Elektroden, da die Muskelpotentiale eine aussagekräftige Messung aus den Ableitungen der Ohrläppchen Elektrode verhinderten. Vor Beginn der Messungen wurden die elektrischen Widerstände der EEG-

Elektroden gemessen. Es wurde dabei darauf geachtet, dass diese zum einen den Wert von 2 k Ω nicht überschritten, und zum anderen, dass die Widerstandsdifferenz zwischen den aktiven Elektroden weniger als 1 k Ω betrug. Zuletzt wurden die Einsteckhörer, über die die Reize appliziert wurden, (Schlauchleitungshörer ER-3A, Etymotic Research, Elk Grove Village, USA) in den Gehörgängen der Patienten platziert. Die Schlauchlaufzeit der Einsteckhörer beträgt 0,8 ms, diese wurde von den Messwerten abgezogen.

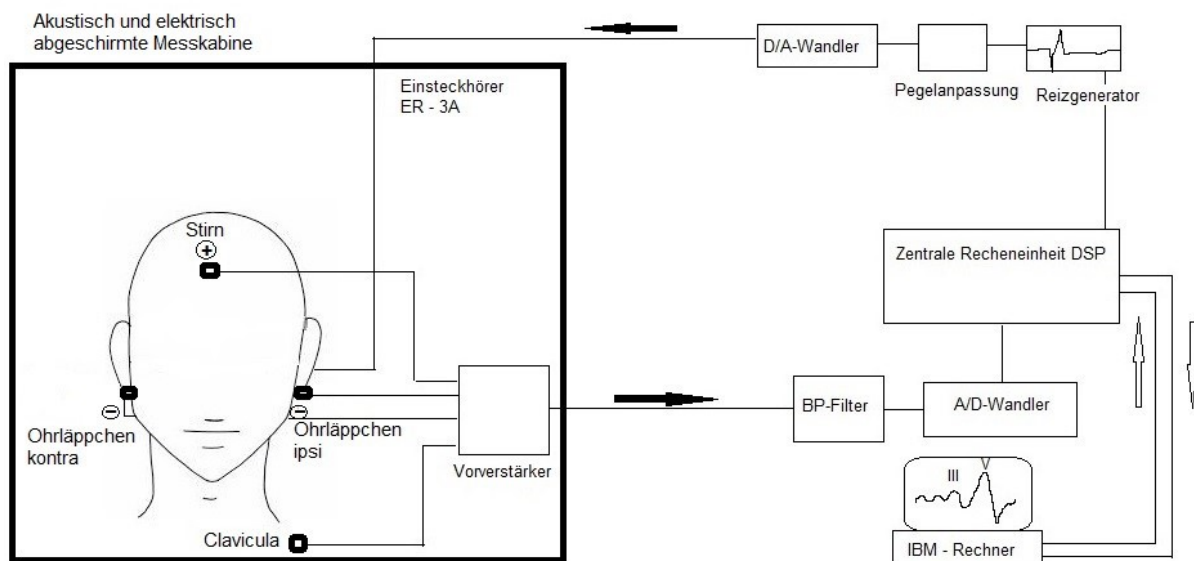


Abb. 7: Schematische Darstellung des verwendeten ERA-Messsystems

Die Registrierung der FAEP erfolgte mit dem ERA – Messsystem „Corona“ der Firma Pilot Blankenfelde medizinisch elektronische Geräte GmbH, Blankenfelde (Abb. 7).

Einstellungen:

- Maskierung aus
- Mittelung auf N = 4000
- Stimulusrate (SR in Hz) auf 22,0

Die Darbietung der Stimuli erfolgte über o.g. Schlauchleitungshörer, welche mit dem Messmodul verbunden waren.

4.6 Ablauf der Messreihen

Es wurde mit der Click-BERA begonnen, die Messungen wurden jeweils bei 80, 60 und 40 dB HL beidseits durchgeführt. Anschließend erfolgte die Chirp-BERA. Begonnen wurde mit dem Low-Chirp, es folgte die Kombination aus Click-Reiz und Low-Chirp Reiz, dann wurde die Kombination aus High-Chirp und Low-Chirp Reiz gemessen und

anschließend der High-Chirp Reiz allein gemessen. Sämtliche Messungen wurden auch hier beidseits bei 80, 60 und 40 dB HL durchgeführt. Bei den Kombinationsreizen wurde zunächst das Interstimulusintervall auf 1 ms festgelegt. In einer ersten Auswertung zeigte sich jedoch, dass die Antworten auf die zweite Komponente des Kombinationsreizes durch post-auricular muscle response (PAMR) der ersten Komponente des Kombinationsreizes überlagert wurden. Infolge dessen war eine Auswertung der Potenziale teilweise nicht möglich. Daher wurde der Zeitabstand zwischen den beiden Kombinationsreizkomponenten auf 8 ms erhöht. Die ursprüngliche Reizform wurde bei 12 und die modifizierte bei 9 Patienten eingesetzt. Im registrierten EEG erfolgte die visuelle Identifikation der FAEP-Potenzialkomponenten (Wellen I, III und V). Für die Erkennung einer sicheren Reizantwort wurden die Reproduzierbarkeit der Teilmittelwerte, die kontralaterale Ableitung, die Kurvenmorphologie, die Pegel-Latenzabhängigkeit und die Abschätzung des EEG-Restrauschens zu Grunde gelegt. Die Kontrolle der für die Auswertung markierten Potenzialkomponenten erfolgte durch einen erfahrenen Untersucher.

4.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft® Office Excel 2007 (Microsoft Cooperation, Redmond, USA) sowie SPSS® Statistics 22.0 (Firma International Business Machines Corporation, Armonk, USA (IBM) und R 3.3.1 (The R Foundation, Auckland, Neuseeland). Mittels Excel erfolgte zunächst die Auswertung der Tonaudiometrie, hierbei wurde das mittlere Hörvermögen mit Standardabweichung berechnet, zudem konnte die Berechnung der altersbereinigten Hörschwellen nach ISO 7029 erfolgen (Rahne et al. 2016). In SPSS wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt um eine Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und dem Hörvermögen auszuschließen. Anschließend erfolgte die Auswertung der Ergebnisse der BERA. In Excel erfolgte die Berechnung der Interpeaklatenzen (Welle I-III, Welle I-V) und die der interauralen Differenzen der Welle V für die jeweiligen Messreihen. Mit Hilfe von SPSS erfolgte die Signifikanzüberprüfung. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test wurde als nichtparametrischer Test zum Vergleich von zwei abhängigen Stichproben eingesetzt. Dabei wurde das Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ zugrunde gelegt. So konnten die Latenzzeiten zwischen dem betroffenen Ohr (Seite des Vestibularisschwannoms) und Ohr der Gegenseite miteinander verglichen und signifikante Unterschiede für die unterschiedlichen Reizformen bestimmt werden. Die lineare Regressionsanalyse wurde

zur Darstellung der Korrelation zweier Variablen, zum Beispiel der Tumorgroße (erklärende Variable) und den Untersuchungsergebnissen der BERA (abhängige Variable) verwendet. Zur Bewertung der Güte des Regressionsmodells wurde der Pearson Korrelationskoeffizient (r) bestimmt und daraus das Bestimmtheitsmaß (R^2) ermittelt. Eine Beurteilung der diagnostischen Güte unterschiedlicher Reize erfordert im strengen Sinn die Untersuchung gesunder und erkrankter Personen. Da es in der vorliegenden Arbeit keine Kontrollgruppe gab, sondern nur betroffene und nicht betroffene Hörorgane derselben Person, wurde auf eine statistische Bewertung von Sensitivität und Spezifität verzichtet. Deskriptiv wurden ROC-Kurven für die Unterscheidung von kranker und gesunder Seite erzeugt. Für verschiedene Schwellenwerte kann man Sensitivität und 1-Spezifität in einer ROC-Kurve darstellen. Die Fläche unter der Kurve (AUC) wird als Maß für die diagnostische Trennfähigkeit betrachtet.

5 Ergebnisse

5.1 Voruntersuchungen

Die Ohrmikroskopie zeigte bei allen 21 Patienten einen reizlosen Trommelfellbefund. Eine relevante Schallleitungskomponente konnte mit Hilfe von Stimmgabeltests (Weber und Rinne) sowie der Tympanometrie bei allen Patienten ausgeschlossen werden. In 19 von 21 Fällen war beidseits eine gipflige Compliancekurve darstellbar, bei zwei Patienten lag einseitig eine flache Compliancekurve vor. Bei einem Patienten betraf dies die Seite des Vestibularisschwannoms, und einmal die Gegenseite. Im Mittel lag der Compliance-Maximalwert bei 0,52 ml (SD=0,26).

5.2 Tonaudiometrie

Die mittleren Hörschwellen der Patienten wurden für die kranke Seite (VS) und gesunde Seite (kein VS) in Abb. 8 dargestellt. Zu erkennen ist, dass es ab 1,5 kHz zu Differenzen zwischen dem gesunden und dem kranken Gehör kommt, während die Hörschwellen im Tieftonbereich annähernd gleich sind.

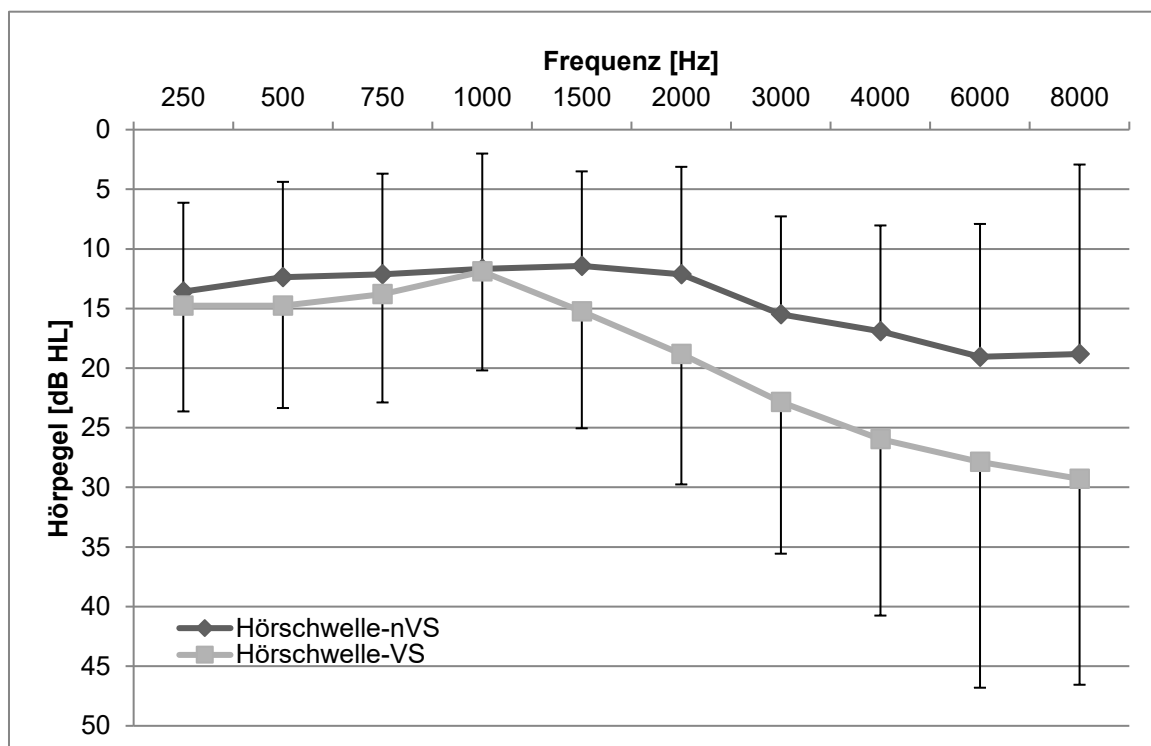


Abb. 8: Hörschwellen der betroffenen Seite (VS) und der gesunden Seite (nVS)

Die in Abb. 8 bereits ersichtlichen Differenzen zwischen kranker und gesunder Seite lassen sich auch statistisch untermauern. Ab einer Frequenz von 2 kHz bestand verglichen mit der gesunden Seite ein signifikant größerer Hörverlust bei Vorliegen eines VS (Tab 2). Somit kann für den hochtonalen Bereich von einem asymmetrischen Hörverlust gesprochen werden.

Frequenz [Hz]	250	500	1000	2000	3000	4000	6000	8000
p-Wert	0,21	0,13	0,42	0,002	0,006	0,007	0,004	0,003
p-Wert (nach Alters- bereinigung)	0,21	0,34	0,42	<0,001	0,002	<0,001	0,001	0,002

Tab. 2: Statistischer Vergleich der Hörschwelle auf der VS Seite im Vergleich zur Gegenseite nVS

Um eine altersbedingte Komponente auszuschließen, wurde für die Frequenzen, bei denen die Hörschwelle schlechter als 25 dB HL lag (Hörverluste ab Schweregrad I, hier 4000 – 8000 Hz), zusätzlich eine Regressionsanalyse nach Pearson durchgeführt. In keiner der Frequenzen konnte eine signifikante Korrelation zwischen Hörverlust und Alter nachgewiesen werden (4000 Hz $r=0,347$; 6000 Hz $r=0,339$; 8000 Hz $r=0,319$).

Des Weiteren erfolgte die Berechnung der altersbereinigten Hörschwellen nach ISO 7029 (Statistische Verteilung von Hörschwellen in Bezug auf das Alter und das Geschlecht). In Abb. 9 ist ersichtlich, dass der der asymmetrische Hörverlust bestehen bleibt. Auf der gesunden Seite der Patienten liegt ein altersgerechtes Hören vor, während auf der VS Seite weiterhin ein Hochtonverlust besteht. Zusätzlich fällt jetzt eine angedeutete Senke bei 4 – 6 kHz auf.

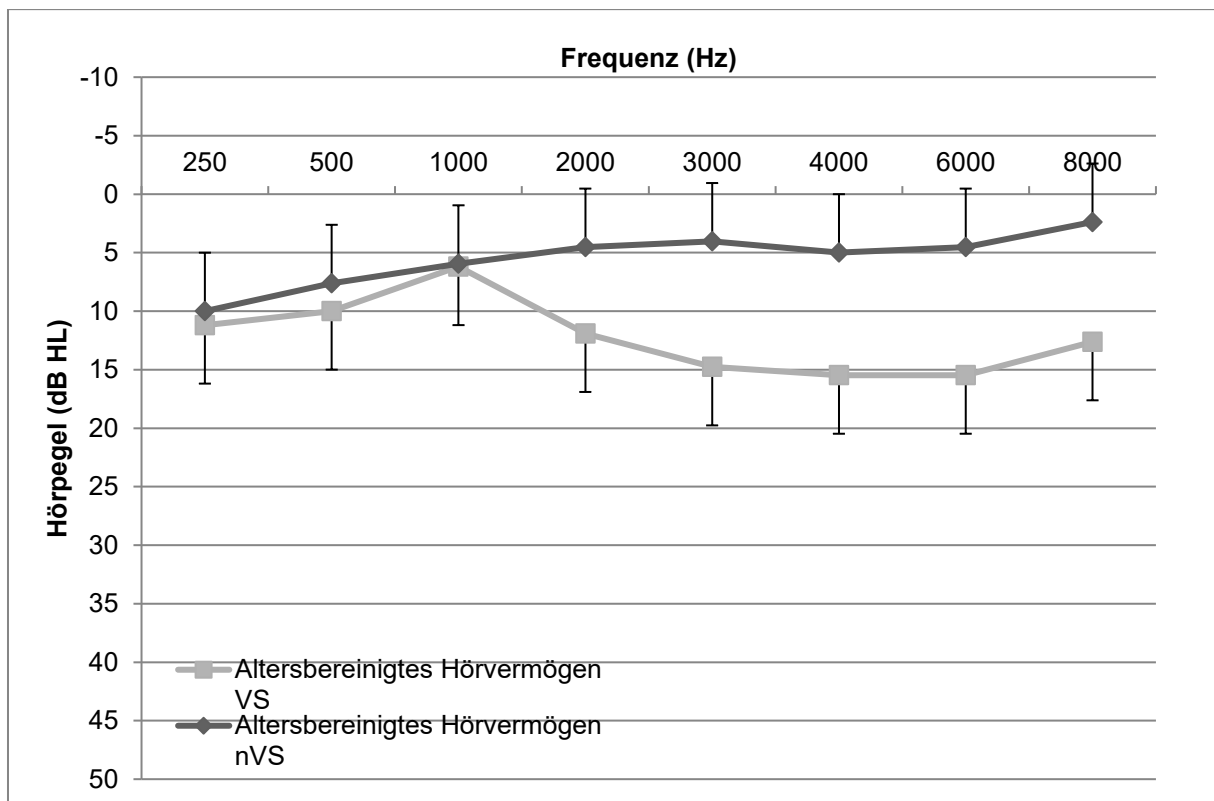


Abb. 9: Altersbereinigtes Hörvermögen der gesunden (nVS) und kranken (VS) Seite

Statistisch betrachtet konnten anhand der altersbereinigten Hörschwellen in allen Frequenzen bis auf 8 kHz signifikant größere Hörverluste bei Vorliegen eines Tumors im Vergleich zur Gegenseite nachgewiesen werden (s. Tab. 2).

5.3 BERA

5.3.1 Latenzen

Die Latenzzeiten [ms] der Wellen I, III und V bei 80 dB HL wurden für alle Reizkonfigurationen mittels Box-Plot Diagramm grafisch dargestellt, die grauunterlegten Box-Plots entsprechen der kranken Seite (VS). Anhand der in Klammern aufgeführten Patientenanzahl ist ersichtlich, dass die Welle V bei den meisten Patienten (89,80%) identifizierbar war, während die Wellen I und III weniger gut zu erkennen waren (60,95% bzw. 60,48%). Für die Reizformen mlch und mHlch waren die Wellen I und III nicht identifizierbar, somit konnte für diese Reizkonfigurationen lediglich die Welle V geplottet werden. Ablesbar ist, dass die Ergebnisse der von einem Vestibularischwannom betroffenen Seite mehr streuten als die Ergebnisse der gesunden Seite. Ebenfalls ist ersichtlich, dass der Median der Latenzen der erkrankten Seite über dem Median der gesunden Seite lag und damit längere Latenzen widerspiegelt (schwarze

Pfeile in der Grafik). Dieses Latenzverhalten ist in den folgenden Grafiken (Abb. 10, 11, 12) dargestellt. Die Mediane sind in Tab. 3 zusätzlich zusammengefasst.

Latenzen der Welle V	80 [dB]	60 [dB]	40 [dB]
ScI			
VS	5,92 (± 0,55)	6,52 (± 0,65)	8,10 (± 0,88)
nVS	5,67 (± 0,22)	6,19 (± 0,38)	7,28 (± 0,49)
Mcl			
VS	6,04 (± 0,42)	7,07 (± 0,73)	8,19 (± 0,81)
nVS	5,73 (± 0,33)	6,55 (± 0,39)	7,38 (± 0,54)
Shch			
VS	6,10 (± 0,49)	6,65 (± 0,66)	7,87 (± 0,86)
nVS	5,76 (± 0,29)	6,25 (± 0,34)	7,44 (± 0,41)
Mhch			
VS	6,12 (± 0,43)	6,79 (± 0,51)	8,02 (± 0,57)
nVS	5,77 (± 0,28)	6,51 (± 0,26)	7,47 (± 0,45)
Slch			
VS	13,44 (± 0,80)	14,75 (± 0,81)	15,86 (± 0,76)
nVS	13,25 (± 0,53)	14,36 (± 0,54)	15,75 (± 0,50)
Mlch			
VS	13,83 (± 0,63)	15,41 (± 0,69)	16,41 (± 0,74)
nVS	13,75 (± 0,45)	14,90 (± 0,54)	16,08 (± 0,79)
mHlch			
VS	14,24 (± 0,77)	15,67 (± 0,85)	16,77 (± 1,04)
nVS	13,87 (± 0,44)	14,97 (± 0,69)	16,32 (± 0,95)

Tab. 3 Latenzen der Welle V bei 80, 60 und 40 dB HL (Mediane, SD)

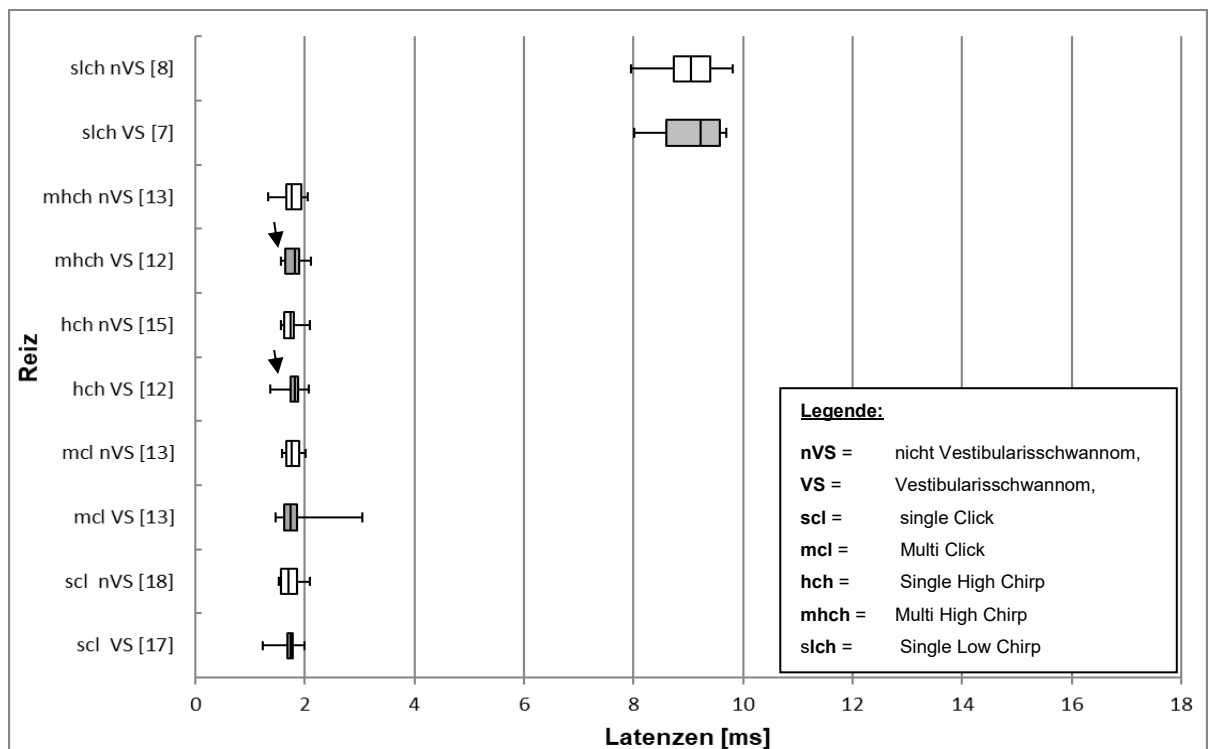


Abb. 10: Boxplot der Latenzen der Welle I bei 80 dB HL; Patientenanzahl in eckigen Klammern für die verschiedenen Reizformen im Vergleich.

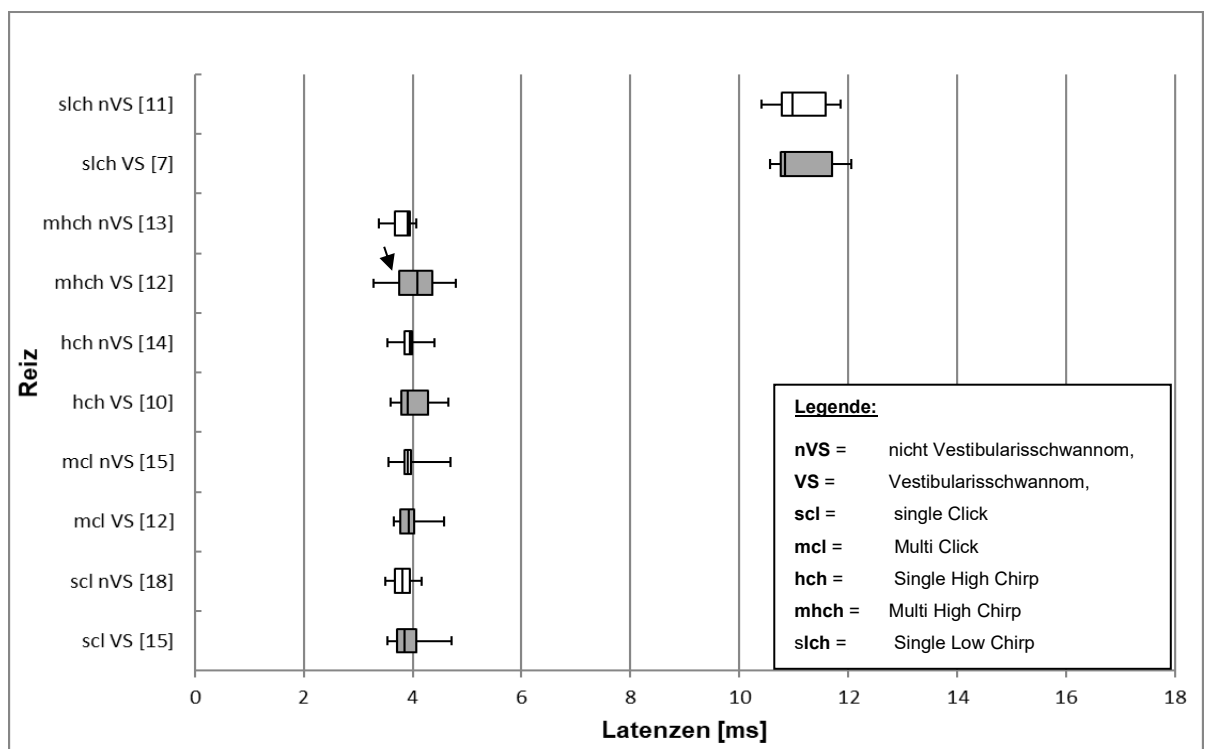


Abb. 11: Boxplot der Latenzen der Welle III bei 80 dB HL; Patientenanzahl in eckigen Klammern für die verschiedenen Reizformen im Vergleich.

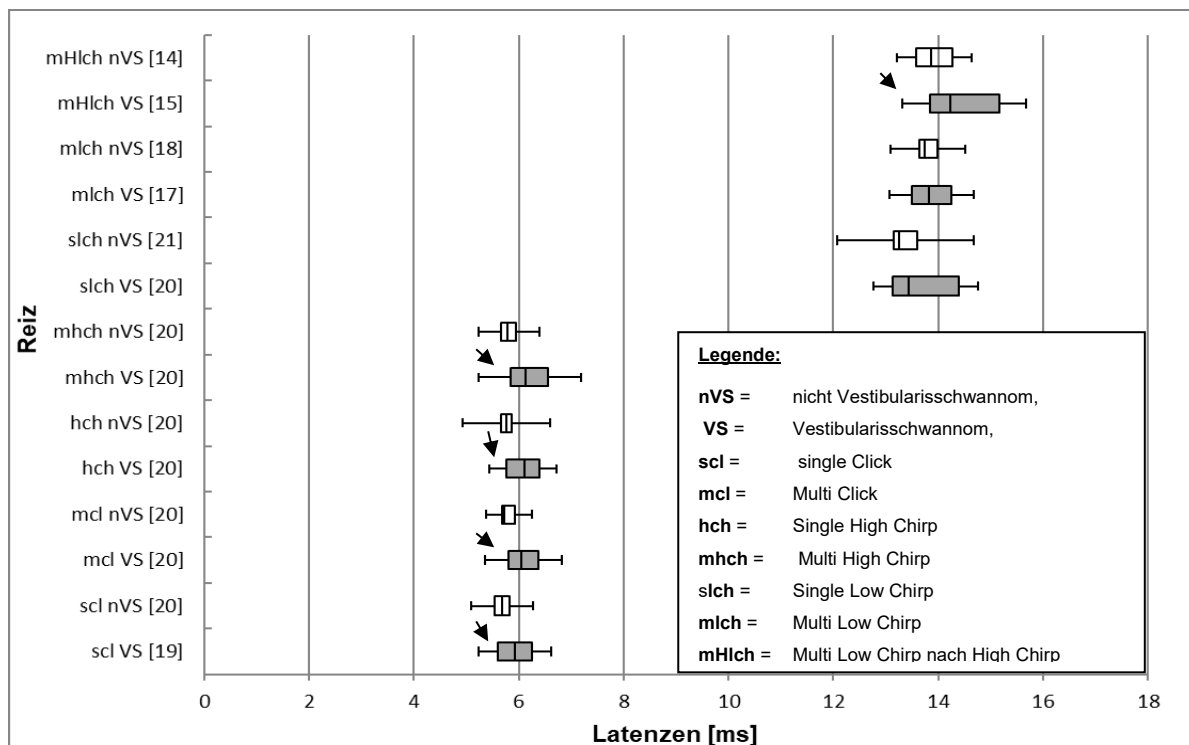


Abb. 12: Boxplot der Latenzen der Welle V bei 80 dB HL; Patientenanzahl in eckigen Klammern für die verschiedenen Reizformen im Vergleich.

Anschließend erfolgte die Auswertung der Signifikanzen mittels Wilcoxon-Tests.

Zunächst wurde getestet, ob es Unterschiede im Latenzverhalten in Abhängigkeit von der Darbietungsform der angewendeten Reize (Einzel- oder Kombinationsreiz) gab. Es zeigten sich teilweise signifikante Unterschiede zwischen den Latenzen sowie den Latenzdifferenzen der Einzeln und in Kombination dargebotenen Reize, obwohl sich die Multireize aus den jeweils selben Einzelreizen zusammensetzen (Tab. 4). Aus diesem Grund konnte eine Vereinfachung der Auswertung sowie das Generieren einer größeren Stichprobe durch Zusammenfassen der unterschiedlichen Reizkonfigurationsformen (z.B. scl und mcl) nicht erfolgen. Mögliche Ursachen für die berechneten signifikanten Unterschiede sind in der Diskussion herausgearbeitet.

	mcl-scl	mlch-lch	mHlch-lch	mHlch-mlch	mhch-hch
p-Wert (1)	0,021	0,076	0,433	0,022	0,636
p-Wert (2)	0,794	0,185	0,005	0,044	0,314
p-Wert (3)	0,023	0,002	0,007	0,706	0,138

Tab. 4: p-Werte der Latenzdifferenzen (p-Wert 1), der absoluten Latenzen für VS (p-Wert 2) und nVS (p-Wert 3) zwischen Single- und Multi Reiz der Welle V bei 80 dB HL, signifikante Unterschiede sind in fett gekennzeichnet

Mit Hilfe des Wilcoxon-Tests wurden die Latenzen, welche durch die unterschiedlichen Reize generiert wurden, interaural verglichen. Für die Gegenüberstellung wurden alle

Reizpaare (VS vs. nVS) herangezogen, in denen 10 oder mehr Patientendaten vorlagen. Bei weniger als 10 Datensätzen wurde aufgrund der geringen statistischen Präzision auf eine Auswertung verzichtet. Dies betraf alle Wertepaare der Welle I und III bei 40 und 60 dB HL unabhängig von der Reizform. Im Gegensatz dazu konnte bei 80 dB HL, ausgenommen Low-Chirp-Reiz, für alle Wellen und Reize eine vertretbare Anzahl der Wertepaare für die statistischen Berechnungen gebildet werden. Aus den ermittelten Datenpaaren ergaben sich die in Tabelle 5 dargestellten statistischen Berechnungen.

	Reiz	scl	mcl	hch	mhch	slch	mlch	mHlch
Welle/ dB HL								
I/ 80		0,950	0,674	0,638	0,262	n.e.	n.e.	n.e.
III/ 80		0,020	0,878	0,066	0,169	n.e.	n.e.	n.e.
V/ 80		0,031	0,057	0,003	0,003	0,046	0,156	0,002
V/ 60		0,024	0,036	0,002	0,056	0,004	0,023	0,011
V/ 40		0,010	0,020	0,010	0,001	0,085	0,013	0,019

Tab. 5: Signifikanzen der Latenzen für alle Messkonditionen (VS - nVS) im Wilcoxon Test; signifikante Unterschiede sind in fett gekennzeichnet

Der Tabelle lässt sich entnehmen, dass sich durch die Welle V, unabhängig von der Frequenzzusammensetzung des gewählten Reizes und auch unabhängig vom gewählten Reizpegel, am ehesten signifikante Unterschiede zwischen gesunder und kranker Seite darstellen lassen. Die deutlichsten Unterschiede wurden bei 80 und 60 dB HL mittels shch ($p=0,003$; $p=0,002$) und bei 40 dB HL durch den shch ($p=0,010$), den mhch ($p=0,001$) sowie den scl ($p=0,010$) erreicht.

Die Auswertung der Absolutlatenzen zeigt, dass die Welle V der verlässlichste Parameter der BERA war. Insbesondere bei Anwendung des scl und des shch konnte bei allen angewendeten Reizen signifikante Unterschiede dargestellt werden. Ob Latenzverlängerungen als pathologisch eingestuft werden oder nicht ist von den angenommenen Parametern abhängig. Wie in der Einleitung bereits beschrieben liegen allgemein anerkannte Normwerte für den Click-Reiz vor. Für die anderen in dieser Arbeit verwendeten Reize (slch und shch) liegen derzeit noch keine solchen Parameter vor. Somit wurde zur weiteren Berechnung als Normwert der Mittelwert und die Standardabweichung des gesunden Ohres der vorliegenden Stichprobe zugrunde gelegt.

Um die Auswertung der Reize so einheitlich wie möglich zu gestalten wurden auch für die Auswertung des Click-Reizes die Werte der vorliegenden Stichprobe hinzugezogen. Die Vorhersagewerte für den scl und den shch sind in Tab 6 und 7 für 40 dB HL und 80 dB HL dargestellt. Der scl identifiziert bei 80 dB HL 68,42% der VS. Die VS über 1 cm wurden zu 100% richtig erkannt, während die kleiner 1 cm nur zu 57,14% erfasst wurden. Damit liegt der scl deutlich hinter den Ergebnissen des shch. Anhand der shch konnten ebenfalls alle VS über 1 cm erkannt werden, die Tumore kleiner 1 cm wurden zu 71,43% erkannt. Damit liegen die durch den shch erzielten Ergebnisse bei 80 dB HL um fast 20 %-Punkte besser als bei 40 dB. Im Vergleich der Ergebnisse bei 40 dB HL schneidet der scl besser ab und kann für Tumore kleiner 1 cm fast 20% mehr identifizieren als der shch.

Positiv zu bewerten ist, dass die Tumore > 1 cm bei 80 dB HL sowohl durch den shch als auch durch den scl zu 100% erkannt werden. Für die Erkennung von Tumoren kleiner 1 cm ist es sinnvoll den shch bei 80 dB HL oder den scl bei 40 dB HL anzuwenden.

Parameter bei 80 dB VS scl	Anzahl (n)	Richtig Positiv	Sensitivität (%)	Falsch Negativ	Prozent
Tumorgröße gesamt					
Welle V (> 5,67 ms)	19	13	68,42	6	31,58
Interaurale Differenz Welle V (> 0,34 ms)	19	7	36,84	12	63,16
Latenz I-V (> 3,95 ms)	17	11	64,71	6	35,29
Tumorgröße ≥ 10 mm					
Welle V (> 5,67 ms)	5	5	100	0	0
Interaurale Differenz Welle V (> 0,34 ms)	5	5	100	0	0
Latenz I-V (> 3,95 ms)	3	3	100	0	0
Tumorgröße ≤ 10 mm					
Welle V (> 5,67 ms)	14	8	57,14	6	42,86
Interaurale Differenz Welle V (> 0,34 ms)	14	2	14,29	12	85,71
Latenz I-V (> 3,95 ms)	14	8	57,14	6	42,56
Parameter bei 40 dB VS scl	Anzahl (n)	Richtig Positiv	Sensitivität (%)	Falsch Negativ	Prozent
Tumorgröße gesamt					
Welle V (> 7,36 ms)	17	12	70,59	5	29,41
Interaurale Differenz Welle V (> 0,54 ms)	16	8	50	8	50
Latenz I-V (keine Werte)					
Tumorgröße ≥ 10 mm					
Welle V (> 7,36 ms)	6	5	83,33	1	16,67
Interaurale Differenz Welle V (> 0,54 ms)	5	5	100	0	0
Latenz I-V (keine Werte)					
Tumorgröße ≤ 10 mm					
Welle V (> 7,36 ms)	11	7	63,63	4	36,36
Interaurale Differenz Welle V (> 0,54 ms)	11	3	27,27	8	72,73
Latenz I-V (keine Werte)					

Tab. 6: Anzahl der richtig positiv und falsch negativ erfassten Patienten bei Anwendung des scl bei 80 und 40 dB HL

Parameter bei 80 dB HL VS shch	Anzahl (n)	Richtig positiv	Sensitivität (%)	Falsch negativ	Prozent
Tumorgröße gesamt					
Welle V (> 5,72 ms)	20	16	80	4	20
Interaurale Differenz Welle V (> 0,41 ms)	20	7	35	13	65
Latenz I-V (> 3,94 ms)	12	9	75	3	25
Tumorgröße ≥ 10 mm					
Welle V (> 5,72 ms)	6	6	100	0	0
Interaurale Differenz Welle V (>0,41 ms)	6	4	66,67	2	33,33
Latenz I-V (> 3,94 ms)	4	4	100	0	0
Tumorgröße ≤ 10 mm					
Welle V (> 5,72 ms)	14	10	71,43	4	28,57
Interaurale Differenz Welle V (> 0,41 ms)	14	3	21,43	11	78,57
Latenz I-V (> 3,94 ms)	8	5	62,5	3	37,5
Parameter bei 40 dB HL VS shch	Anzahl (n)	Richtig positiv	Sensitivität (%)	Falsch negativ	Prozent
Tumorgröße gesamt					
Welle V (> 7,42 ms)	19	11	57,89	8	42,1
Interaurale Differenz Welle V (> 0,47 ms)	18	8	44,44	10	55,56
Latenz I-V (keine Werte)					
Tumorgröße ≥ 10 mm					
Welle V (> 7,42 ms)	6	5	83,33	1	16,67
Interaurale Differenz Welle V (> 0,47 ms)	6	6	100	0	0
Latenz I-V (keine Werte)					
Tumorgröße ≤ 10 mm					
Welle V (> 7,42 ms)	13	6	46,15	7	53,85
Interaurale Differenz Welle V (> 0,47 ms)	12	2	16,67	10	83,33
Latenz I-V (keine Werte)					

Tab. 7: Anzahl der richtig positiv und falsch negativ erkannten Patienten bei Anwendung eines shch bei 80 und 40 dB HL

5.3.2 Latenzdifferenzen

In den Abb. 13, 14 und 15 wurden die reiz- und pegelabhängigen Latenzdifferenzen für Welle V als Box-Plots dargestellt.

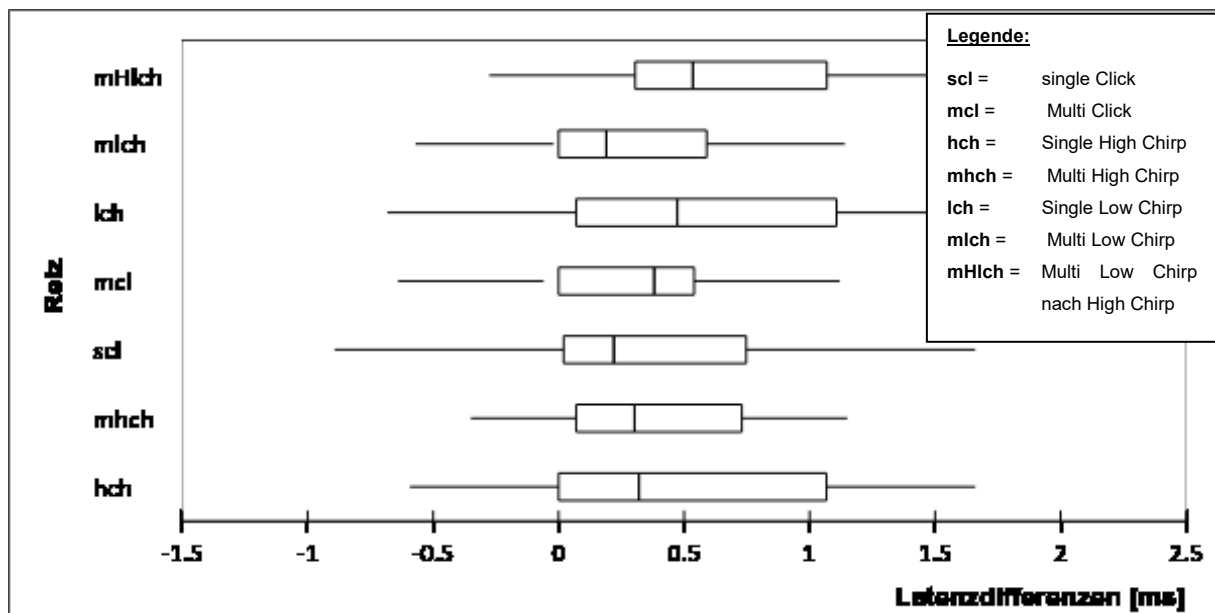


Abb. 13: Latenzdifferenzen bei 80 dB HL als Boxplots für die verschiedenen Reizformen im Vergleich

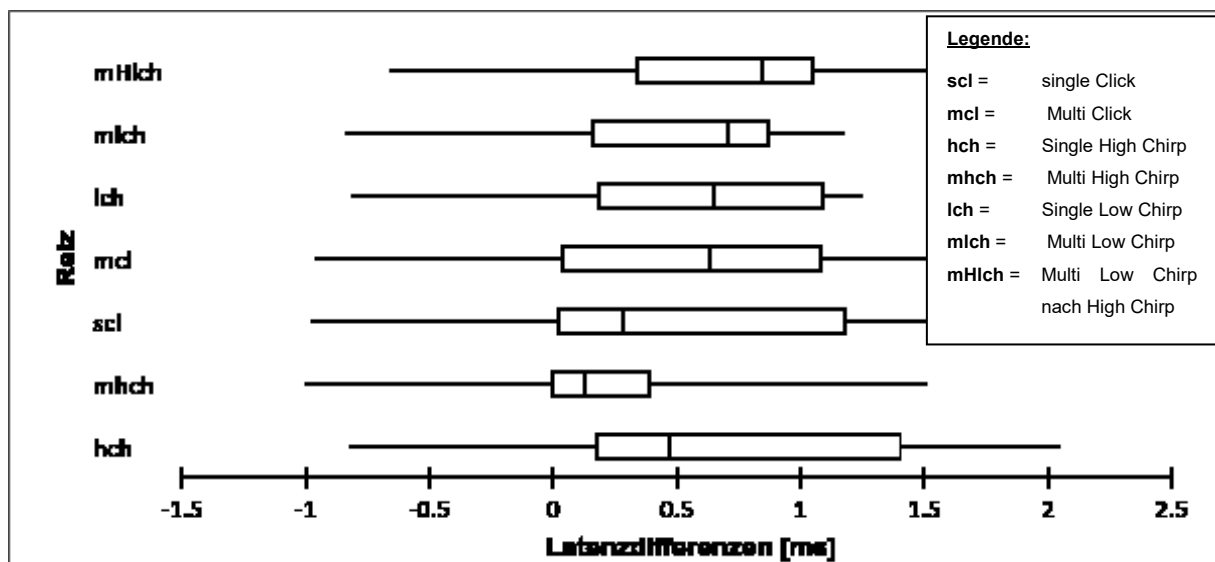


Abb. 14: Latenzdifferenzen bei 60 dB HL als Boxplots für die verschiedenen Reizformen im Vergleich

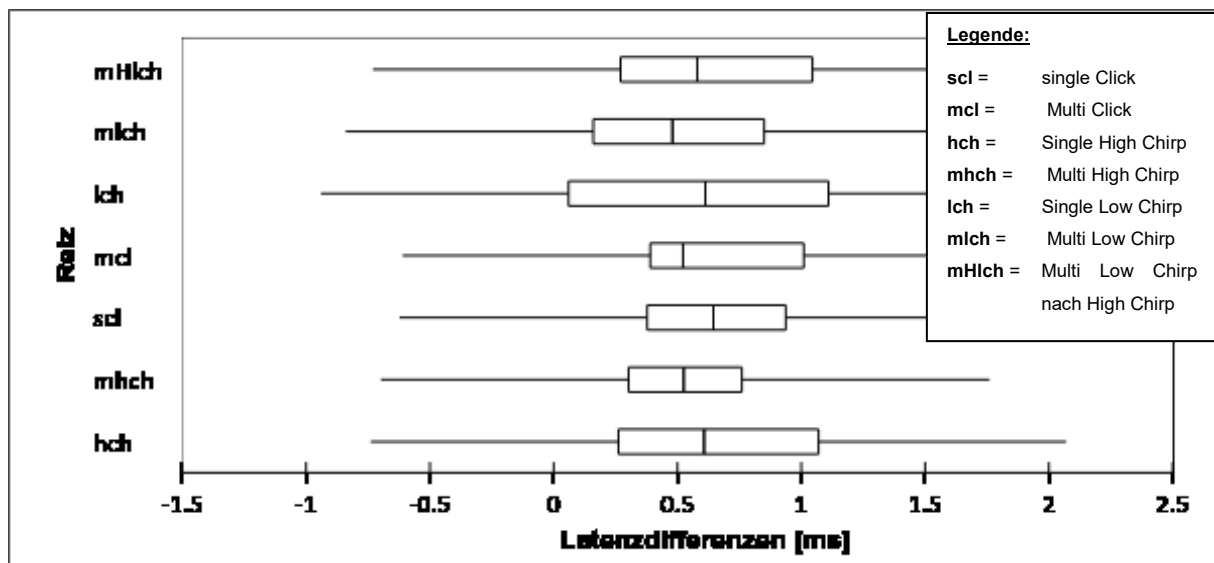


Abb. 15: Latenzdifferenzen bei 40 dB HL als Boxplots für die verschiedenen Reizformen im Vergleich

Ersichtlich ist eine große Streuung der Ergebnisse von -1 bis 2 ms, welche am deutlichsten bei 40 dB HL war. Sämtliche in den negativen Bereich streuenden Differenzen machten die Diagnose eines VS bei den betroffenen Patienten anhand dieser Messwerte unmöglich. Allerdings lag der Median bei einem Großteil der Messungen zwischen 0 und 0,5 ms, also im positiven Bereich, bei 40 dB HL sogar zumeist über 0,5 ms. Dies zeigt zunächst, dass im Mittel die Latenzen des kranken Ohres über den Latenzen des gesunden Ohres lagen.

In Tab 6 und 7 wurden die interauralen Latenzdifferenzen nochmals für den scl und den shch genauer betrachtet. Es wird deutlich, dass die Ergebnisse des scl bei 40 dB HL deutlich besser sind als die durch eine Messung mit 80 dB HL ermittelten Latenzdifferenzen. Tumore über 1 cm werden zu 100% erkannt, während VS < 1 cm bei Anwendung von 80 dB HL nur zu 14,29% erkannt werden. Bei 40 dB HL können immerhin 27,27% der Tumore < 1 cm als richtig positiv erkannt werden.

In den vorliegenden Tabellen wurden wie oben beschrieben die Mittelwerte des gesunden Ohres der Studienpopulation zugrunde gelegt. Natürlich ist es von dem angewendeten Grenzwert abhängig ab welcher Latenzdifferenz die Verdachtsdiagnose eines VS gestellt wird (Kapitel 2.5). In den oben dargestellten Boxplots wird bereits deutlich, dass eine Grenzwertverschiebung gegen den Nullpunkt erlauben würde deutlich mehr VS zu erfassen. Genauere Berechnungen zu den Grenzwerten sind in Unterpunkt 5.3 zu finden.

5.3.3 Korrelationsanalyse Latenzdifferenzen zu Tumorgröße

Die Latenzdifferenzen wurden pegelabhängig mit der Tumorgröße korreliert, dies ist in den Abbildungen 16 und 17 dargestellt. Mitberechnet wurde das Bestimmtheitsmaß basierend auf dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Den größten linearen Zusammenhang ($R^2 = 0,726$) zwischen Tumorgröße und Latenzdifferenz zeigte der Click Reiz bei 80 dB HL. Bei allen anderen Reizen konnte kein linearer Zusammenhang ermittelt werden. Insbesondere der Einsatz des High Chirp Reizes erbrachte keine Steigerung der Korrelation. Die in den Boxplots abzulesende Aussage, dass bei 40 dB HL die Latenzdifferenzen im Median über 0,5 ms lagen, lässt sich auch in dieser Grafik erkennen. Allerdings korrelierte die Zunahme der Latenzdifferenz nicht mit der Tumorgröße. Somit kann lediglich die Aussage getroffen werden, dass die Messungen bei 40 dB HL möglicherweise generell sensitiver für das Vorliegen eines VS sind, ohne eine Aussage über den Zusammenhang mit der Tumorgröße treffen zu können. Diese Aussage wird im Unterpunkt 5.3 noch intensiver behandelt.

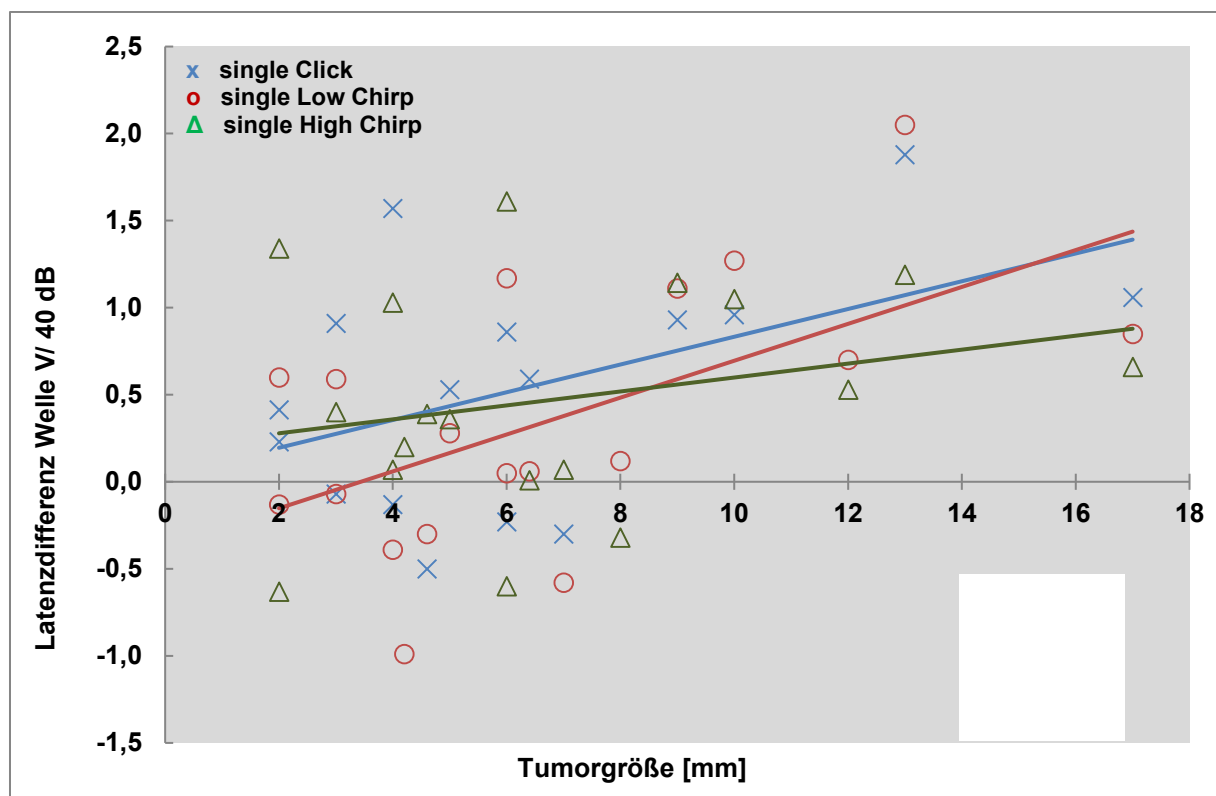


Abb. 16: Latenzdifferenz Welle V bei 40 dB HL in Abhängigkeit von der Tumorgröße

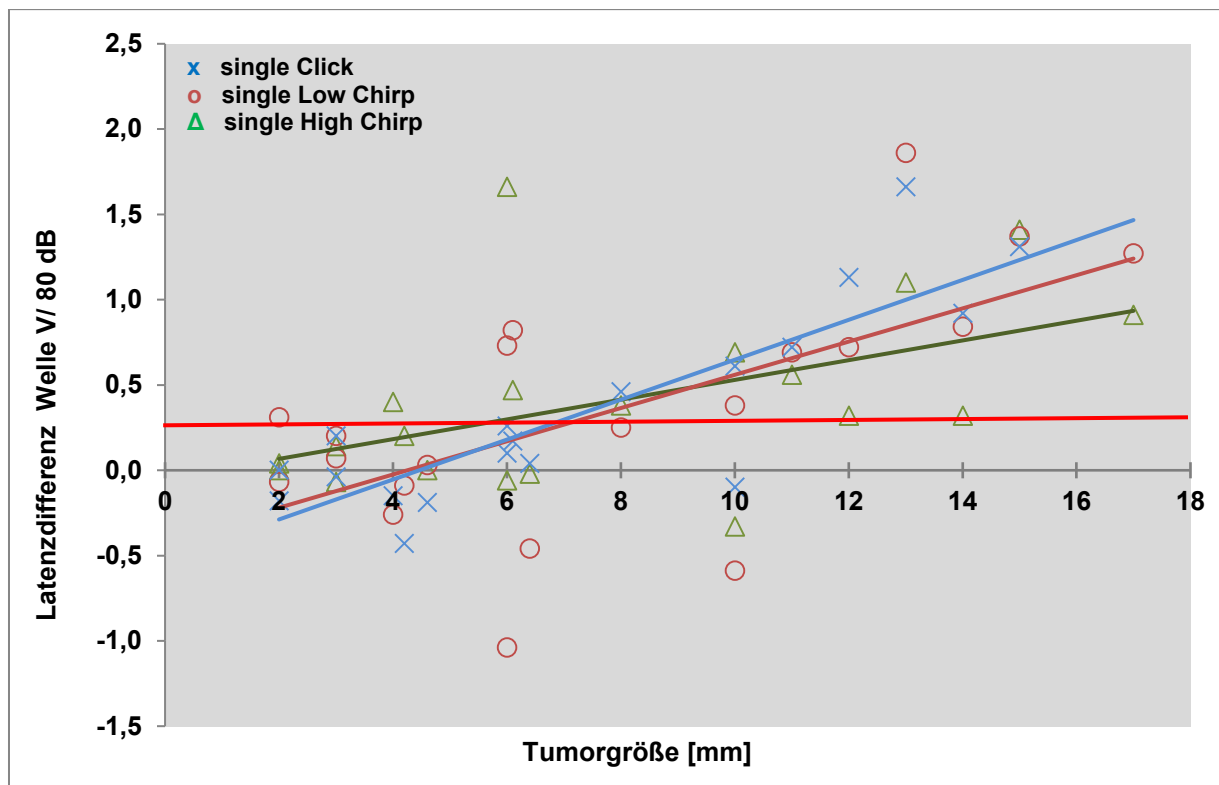


Abb. 17: Latenzdifferenz Welle V bei 80 dB HL in Abhängigkeit von der Tumorgröße

In Abbildung 17 wurde zusätzlich ein Grenzwert (rote Linie) bei 0,3 ms eingezeichnet. Dies macht deutlich, dass die Latenzdifferenzen erst ab einer Tumorgröße von etwa 1 cm über dem angenommenen Grenzwert lagen, und somit im klinischen Alltag als pathologisch eingestuft werden würden.

5.3.4 Sensitivitätsanalyse der Latenzdifferenzen

Um festzustellen, ob die dargebotenen Reizformen durch die unterschiedlichen Frequenzzusammensetzungen oder pegelabhängig zu einer verbesserten Sensitivität bei der Diagnostik von VS beitragen könnten, erfolgte die Sensitivitätsanalyse. Es wurde ein Grenzwert von 0,3 ms zugrunde gelegt. Hier zeigte sich zum einen, dass eine erhöhte Sensitivität bei 80 dB HL durch den Einsatz des hch erreicht werden konnte. Zum anderen ließ sich die Sensitivität pegelabhängig (scl bei 40 dB HL) steigern (Tab 8).

Sensitivität	80 dB HL	40 dB HL
scl	37%	63%
slch	50%	44%
shch	55%	61%

Tab. 8: Sensitivität von scl, slch und shch bei 80 und 40 dB HL

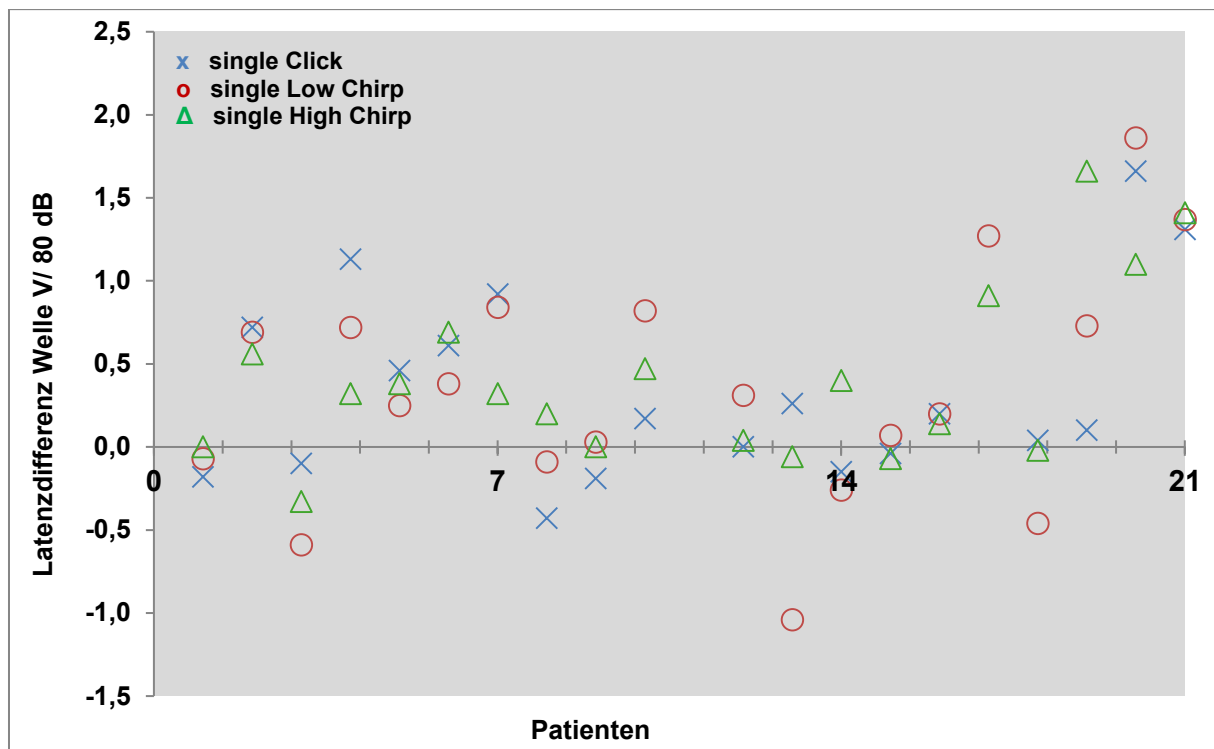


Abb. 18: Latenzdifferenzen der Welle V [ms] bei 80 dB HL für scl, slch und hch

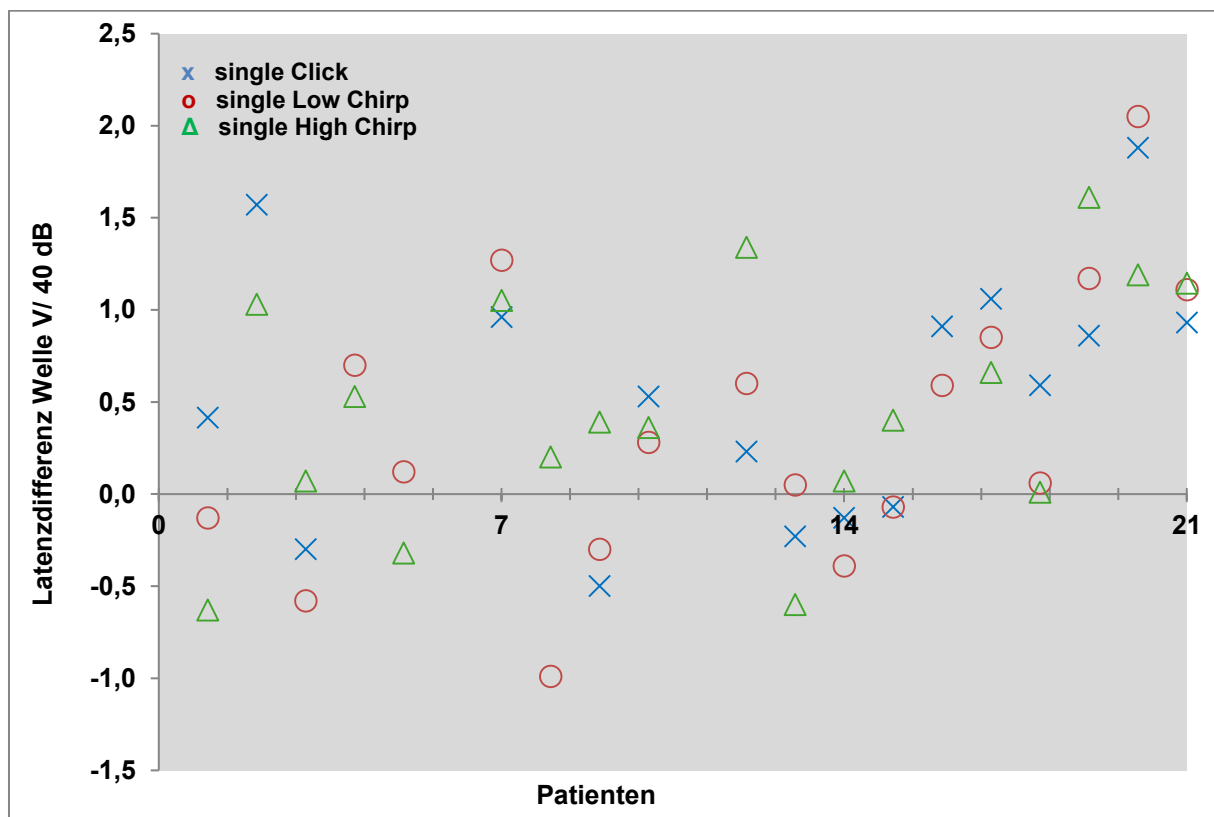


Abb. 19: Latenzdifferenzen der Welle V [ms] bei 40 dB HL für scl, slch und hch

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass auch hier der Einsatz eines High Chirp Reizes und der Einsatz eines pegelabhängigen Reizes bei 40 dB HL die Diagnostik von kleinen Vestibularisschwannomen mit Hilfe von AEP verbessern könnte. Die Abb.

19 zeigt, dass die Sensitivität der Click-evozierten FAEP bei 40 dB HL im Vergleich zur Messung mit 80 dB HL (Abb. 18) um etwa 25 Prozentpunkte gesteigert werden konnte. Während bei dem slch ein umgekehrter Effekt beobachtet wurde, d.h. eine mit abnehmendem Pegel sinkende Sensitivität, blieb diese im Gegensatz dazu beim Einsatz des High-Chirps nahezu pegelunabhängig.

5.3.5 Interpeaklatenzen

In einem weiteren Schritt erfolgte die Auswertung der zentralen Laufzeit (Interpeaklatenz (IPL) Welle I-V, im Folgenden IPL I-V). Dies war nur bei 80 dB HL sinnvoll, da bei 60 und 40 dB HL die Welle I nur in wenigen Fällen identifiziert werden konnte, wodurch die Berechnung der IPL I-V nicht möglich war. Beim slch konnte die Welle I aufgrund von Artefakten auch bei 80 dB HL zu selten identifiziert werden. Bei den in Kombination dargebotenen Reizen verhinderten die Überlagerungen (Muskelpotentiale) die Berechnung der IPL I-V der jeweilig nachgeschalteten Reize, da sich infolge dessen die Welle I des zweiten Potenzialkomplexes einer Identifizierung entzog. Somit konnten die IPL I-V für den scl und mcl sowie den shch und mhch berechnet und ausgewertet werden (Abb 20). Lediglich beim mcl und mhch schien es eine Tendenz (im Median verlängerte IPL I-V) zu geben, dass die Interpeaklatenzen auf der Seite des VS verlängert sind.

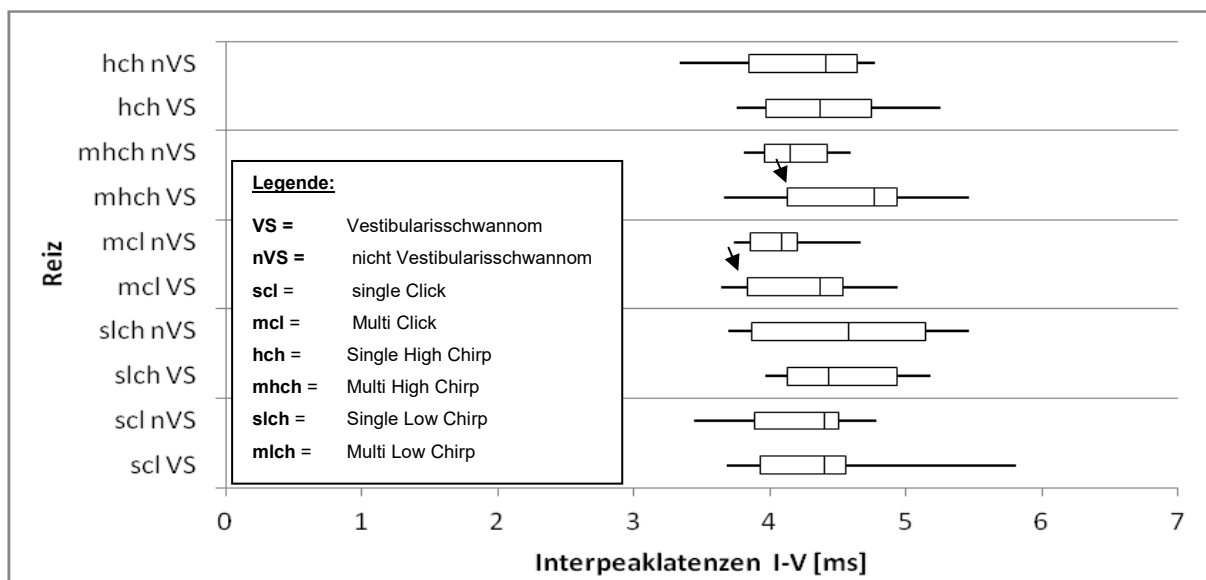


Abb. 20: IPL I-V bei 80 dB HL

Im Mittel waren die IPL I-V bei keinem der gemessenen Reizformen länger als der in der Literatur zu findende Grenzwert von 4,4 – 4,5 ms, ab dem die IPL I-V als pathologisch eingestuft wird (J.A. et al. 1980) (Picton 2011).

IPL I-V		scl VS	scl nVS	mcl VS	mcl nVS	mhch VS	mhch nVS	hch VS	hch nVS
Mittelwert		4,22	3,95	4,16	3,99	4,31	4,11	4,29	3,94
SD		0,46	0,21	0,34	0,22	0,36	0,21	0,44	0,25
n		n=17	n=18	n=13	n=13	n=12	n=13	n=12	n=15
p-Wert		0,112		0,214		0,31		0,071	

Tab. 9: Deskriptive Statistik der IPL und Signifikanzen der IPL I-V bei 80 dB HL

Mittels t-Test wurde geprüft, ob es signifikante Unterschiede zwischen den IPL der Tumorseite und Gegenseite gab. Dies lag nur beim hch vor. Die berechneten p-Werte sind in Tab 7 aufgeführt. Der aus dem Boxplot visuell gewonnene Eindruck, dass der Median von mcl und mhch in den IPL I-V der Tumorseite verlängert waren, und damit einen Hinweis auf das Vorliegen eines VS geben könnten, konnte in der Analyse der Signifikanzen nicht bestätigt werden. Anschließend konnten die reizspezifischen IPL I-V mit der Tumorgroße korreliert werden. Beispielhaft ist dies für den scl, den mcl und den shch bei 80 dB HL in Abb. 21 dargestellt. Anhand der eingezeichneten Trendlinie lässt sich erkennen, dass größere Tumoren prinzipiell zu verlängerten IPL I-V führten.

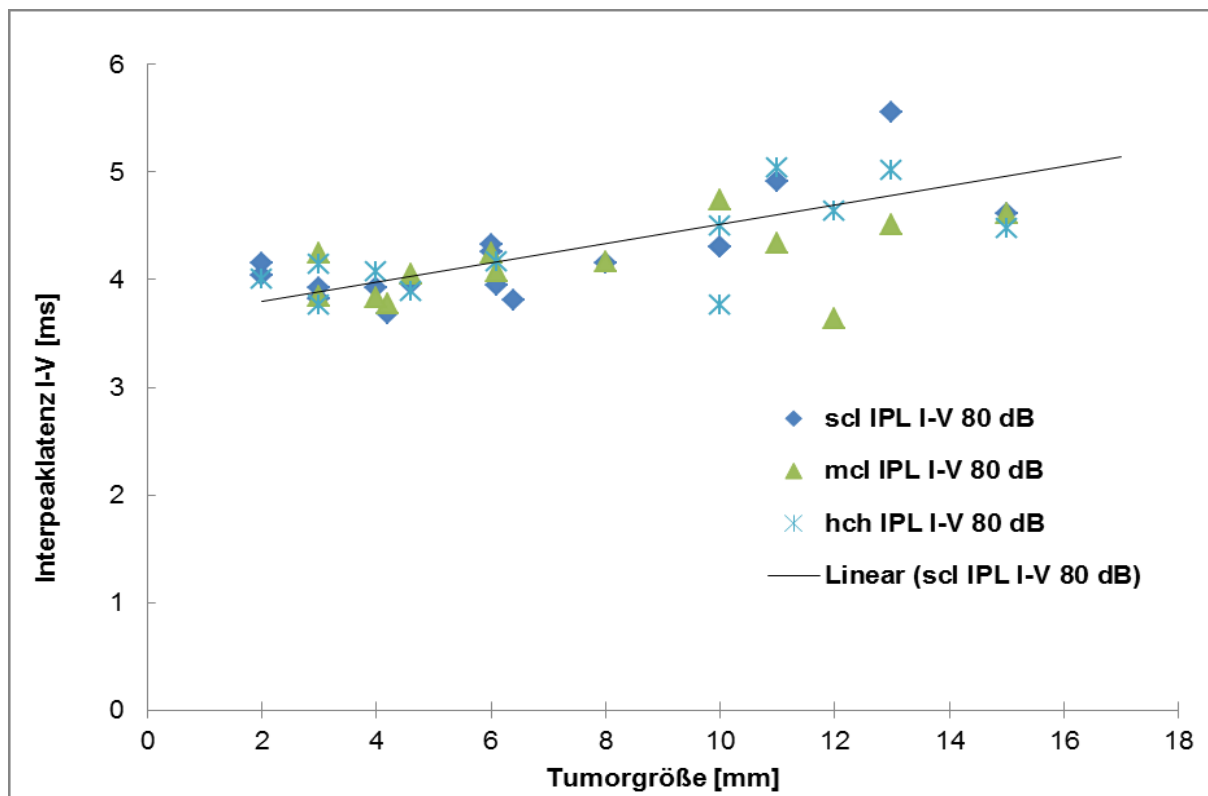


Abb. 21: Korrelation der Tumorgröße mit IPL I-V

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass sich kleine VS anhand der Parameters IPL I-V nicht eindeutig identifizieren ließen, und dieser Parameter somit keinen Zugewinn in Bezug auf die Diagnostik erbrachte.

5.4 Grenzwerte der Latenzdifferenz

Für die klinische Auswertung der BERA und die Einordnung in „normal“ oder „pathologisch“ wird allgemein ein Grenzwert für die Latenzdifferenz der Welle V von 0,3 ms zugrunde gelegt (Kapitel 2.5). In wie fern die Latenzdifferenz der in dieser Arbeit gemessenen Patienten bei Annahme eines Grenzwertes von 0,3 ms auf ein VS hindeutet, wurde in den folgenden Abschnitten analysiert. Des Weiteren wurde der Grenzwert variiert (0,1 ms, 0,2 ms, 0,4 ms u. 0,5 ms), um zu erfassen wie viele VS bei einem niedrigen oder höher angesetzten Grenzwert als pathologisch und somit richtig positiv erfasst werden würden. Zunächst zeigt sich bei Auswertung der Latenzdifferenzen, dass der Grenzwert im negativen Bereich liegen müsste, um alle in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen VS zu erfassen. Die Minima der Latenzdifferenz aus Welle V lagen bei den unterschiedlichen Reizen zwischen -0,19 und -1,04 ms. Bei einem hypothetischen Grenzwert von 0,1 ms konnten durch den shch bei 80 dB HL 65% und bei 40 dB HL 66,67% der VS als pathologisch eingestuft werden. Etwa ein Drittel der gemessenen Patienten wäre selbst bei diesem niedrigen Grenzwert als gesund

eingestuft worden. Bei der Reizform scl fallen die Werte bei 80 dB HL schlechter, bei 40 dB HL etwas besser aus. So wurden trotz des niedrigen Grenzwertes von 0,1 ms bei 80 dB HL nur 52,63% und bei 40 dB HL nur 68,75% der Patienten als pathologisch eingestuft. Durch eine weitere Erhöhung des Grenzwertes verschob sich die Auswertung weiter in die Richtung, dass die in der Arbeit gemessenen Patienten zunehmend als gesund eingestuft worden wären. Beispielhaft ist dies in der unten aufgeführten Tabelle für den hch, den Ich und den scl jeweils bei 80 dB HL und 40 dB HL aufgeführt.

Latenzdifferenz- grenzwert		80 dB HL			40 dB HL		
		hch (20 Pat.)	scl (19 Pat.)	Ich (20 Pat.)	hch (18 Pat.)	scl (16 Pat.)	Ich (18 Pat.)
0,1	richtig pos. in %	65,00	52,63	60,00	66,67	68,75	55,56
	falsch neg. in %	35,00	47,36	40,00	33,33	31,25	44,44
0,2	richtig pos. in %	60,00	47,36	60,00	61,11	68,75	50,00
	falsch neg. in %	40,00	52,63	40,00	38,89	31,25	50,00
0,3	richtig pos. in %	55,00	36,84	50,00	61,11	62,5	44,44
	falsch neg. in %	45,00	63,16	50,00	38,89	37,5	55,56
0,4	richtig pos. in %	35,00	36,84	40,00	50,00	62,5	44,44
	falsch neg. in %	65,00	63,16	60,00	50,00	37,5	55,56
0,5	richtig pos. in %	30,00	31,58	40,00	44,44	56,25	44,44
	falsch neg. in %	70,00	68,42	60,00	55,56	43,75	55,56

Tab. 10: Variationen des Latenzdifferenzgrenzwerts und Auswirkung auf die Einstufung der Latenzdifferenz in pathologisch (richtig positiv) und nicht-pathologisch (falsch negativ). (Patientenanzahl: Pat.)

Wie der Tabelle 10 zu entnehmen ist, werden beim hch bei 80 dB HL ab einem Grenzwert von 0,4 ms nur noch 35% der gemessenen Latenzdifferenzen als pathologisch eingestuft, 65% der Patienten würden als gesund eingestuft werden und das vorliegende VS übersehen werden. Bei einem Grenzwert von 0,5 ms führte sich die Tendenz der zunehmend falsch negativen Ergebnisse fort, der Unterschied zwischen 0,4 und 0,5 ms war jedoch nicht so auffällig wie der Unterschied, der durch eine Grenzwertverschiebung von 0,3 auf 0,4 ms hervorgerufen wurde. Bei mscl war der Unterschied zwischen einem Grenzwert von 0,4 ms und einem Grenzwert von 0,5 ms größer als der Unterschied zwischen 0,3 ms und 0,4 ms. Auffällig ist weiterhin, dass die Ergebnisse des Ich dem des hch bei 80 dB HL sehr ähnlich sind, während es bei 40 dB HL zu deutlichen Unterschieden kommt. Hier werden mit dem hch bei einem Grenzwert

von 0,1 bis 0,3 ms deutlich mehr Patienten als pathologisch erfasst. In der Betrachtung des scl bei 80 dB HL fällt auf, dass eine Anwendung des Grenzwerts von 0,2 ms eine Steigerung der Erkennungsrate um 10% gegenüber den Ergebnissen bei 0,3 ms ermöglicht. Bei 40 dB HL ist noch eine Steigerung um 5% zu notieren. Beim shch ist diese Steigerung nicht so deutlich, aber bei 80 dB können mit einem Grenzwert von 0,2 ms auch 5% mehr Patienten mit VS erkannt werden als dies mit einem Grenzwert von 0,3 ms möglich ist. Eine mögliche Empfehlung einer Grenzwertanwendung von 0,2 ms wird in der Diskussion weiter eruiert werden.

5.5 Größe der Vestibularisschwannome

Die Vestibularisschwannome der Patienten waren im Mittel 7,96 mm (2 – 17 mm, \pm 4,51 mm) groß. Bei 14 Patienten war der Tumor auf der linken Seite lokalisiert, bei 7 Patienten lag er rechts vor. Zwischen der Erstdiagnose und dem Zeitpunkt der Messung lagen im Mittel knapp 30 Monate (Mittelwert: 29,67 Monate, Median: 27 Monate). In dieser Zeit lag die Größenzunahme im Mittel bei 1 mm (Bereich: 0 – 7 mm). Nur bei 5 von 21 Patienten konnte ein Tumorwachstum in der MRT nachgewiesen werden (Abb. 22).

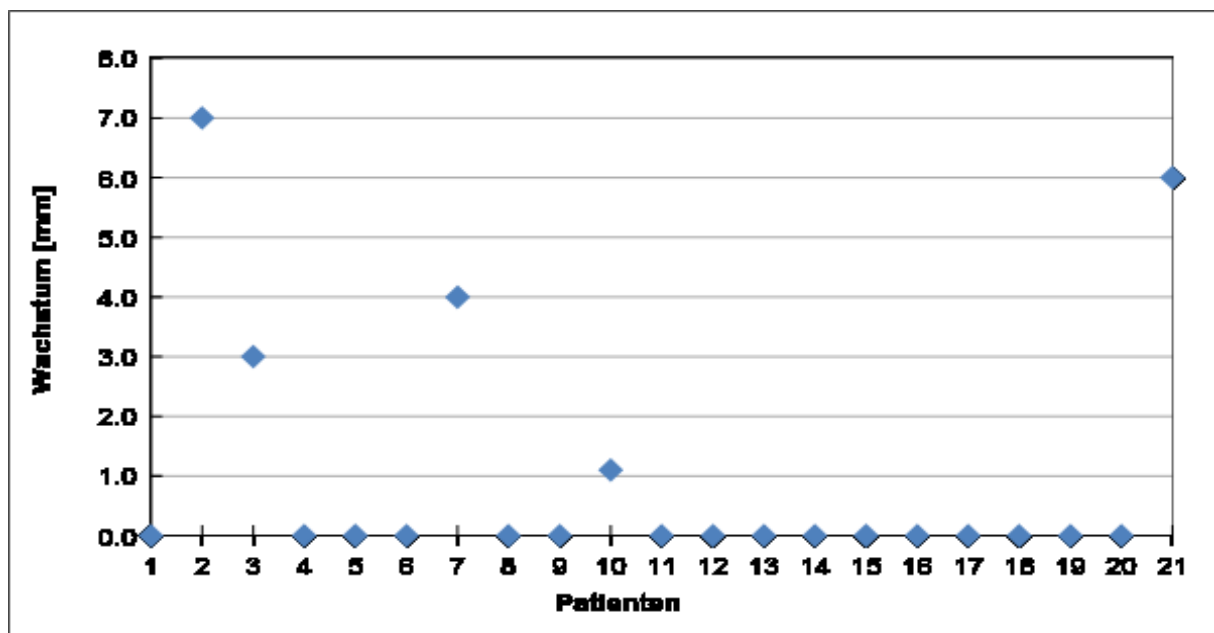


Abb. 22: Wachstum des Vestibularisschwannoms seit Erstdiagnose

Das Wachstum zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose und dem Zeitpunkt der Messung ist in unten abgebildeter Grafik (Abb. 23) im Verhältnis zu der Größe des Vestibularisschwannoms zum Zeitpunkt der Erstdiagnose aufgetragen.

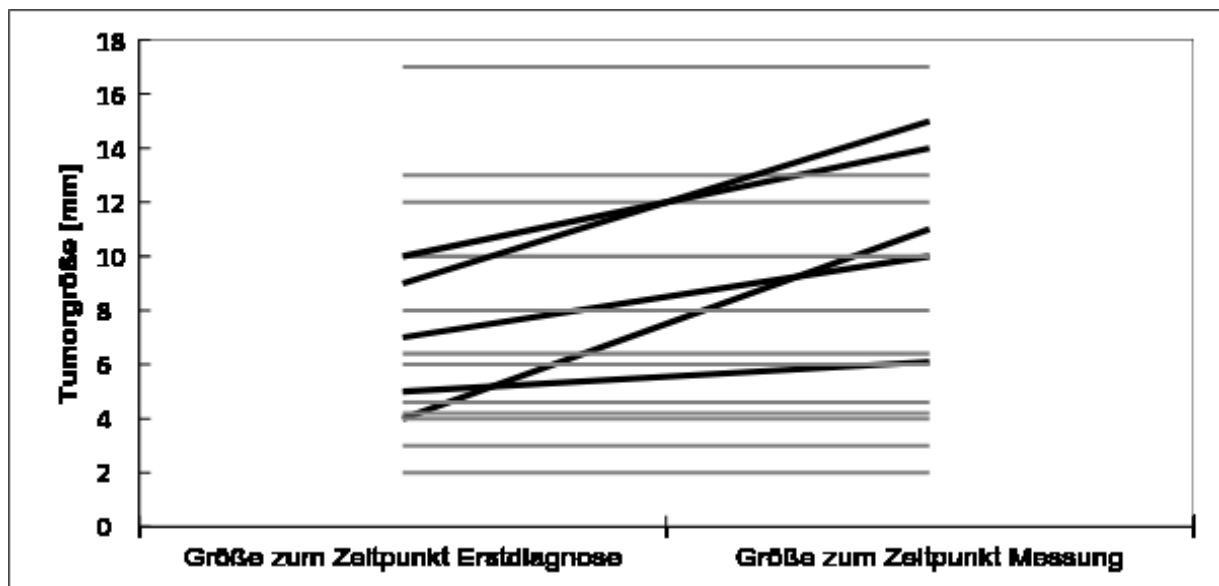


Abb. 23: Tumorgröße zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und der Messung

Auffällig ist, dass kein Zusammenhang zwischen dem Tumorwachstum und der Größe zum Zeitpunkt der Erstdiagnose feststellbar ist. Somit war die initiale Größe bei Erst-diagnose kein Indikator für den Wachstumsfortschritt der Tumoren. Um festzustellen, ob sich das Wachstumsverhalten auch in einer Verlängerung der Latenzen widerspiegeln würde, wurden Mittelwert, Median und Standardabweichung für beide Gruppen (1 = Wachstum vs. 2 = kein Wachstum) berechnet.

	hch	mhch	Sci	mcl	Ich	mlch	mHlch
Mittelwert 1	0,49	0,31	0,60	0,43	0,63	0,29	0,80
Mittelwert 2	0,38	0,39	0,25	0,18	0,26	0,09	0,57
Median 1	0,47	0,22	0,72	0,46	0,82	0,34	0,71
Median 2	0,20	0,30	0,07	0,16	0,20	0,04	0,49
STABW 1	0,62	0,32	0,57	0,52	0,73	0,25	0,58
STABW 2	0,51	0,48	0,57	0,47	0,70	0,44	0,55

Tab. 11: Vergleich von gewachsenen (1) und nicht gewachsenen (2) Tumoren bei 80 dB HL

In Tabelle 11 lässt sich erkennen, dass die Tumoren, die ein Wachstum zeigten, im Mittel auch verlängerte Latenzen der FAEP im Vergleich zu den größenkonstanten Tumoren aufwiesen. Ein statistischer Vergleich der Mittelwerte war aufgrund der sehr unterschiedlichen Größe der Stichproben (5 vs. 16) jedoch nicht möglich. Auch die Frage einer möglichen Druckschädigung des N. vestibulocochlearis durch den Tumor

über die Zeit wurde eruiert und die Daten grafisch dargestellt. Exemplarisch wurde hier die Welle V des scl bei 80 dB HL verwendet. Es ließ sich keine Korrelation zwischen der Zeitspanne des Vorliegens eines Tumors und einer verlängerten Latenzdifferenz feststellen (Abb 24).

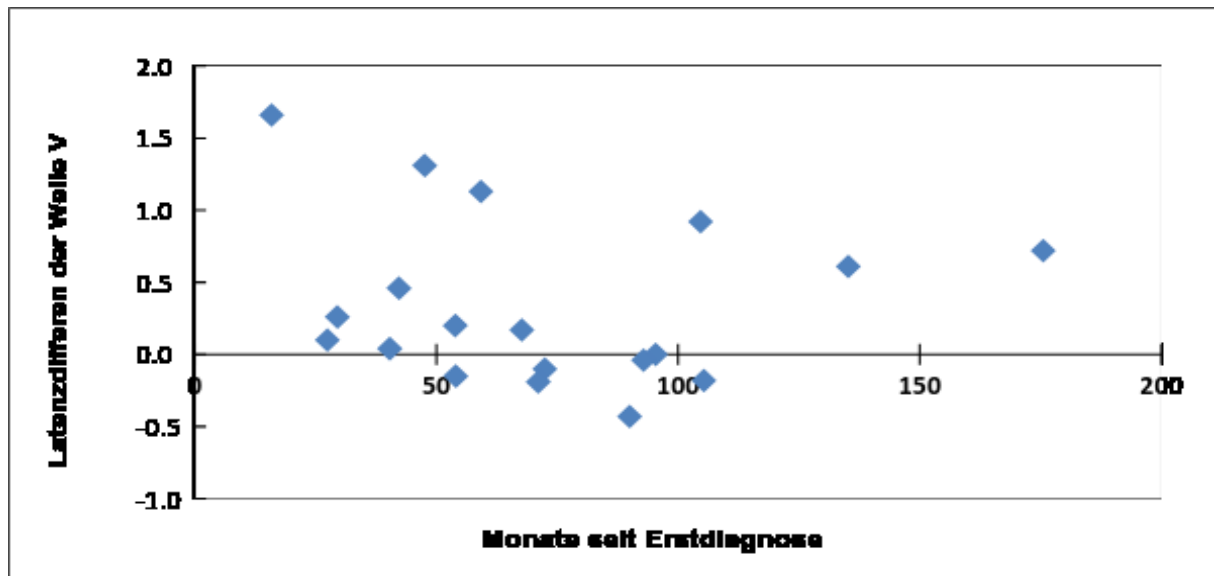


Abb. 24: Veränderung der Latenzdifferenz (Welle V, 80 dB HL, scl) in Abhängigkeit vom Vorliegen des Tumors in Monaten

5.6 ROC Analyse

Mit Hilfe der ROC-Analyse konnte die Fläche unter der Kurve dargestellt werden, welche eine Aussage hinsichtlich der Korrelation zwischen den gemessenen Latenzen und dem tatsächlichen Vorliegen eines Vestibularisschwannoms erlaubt. Je größer die Fläche unter der Kurve, umso größer ist die Korrelation. Zusätzlich können Aussagen über die Sensitivität und Spezifität getroffen werden. In der vorliegenden Arbeit dient, wie bereits im Material und Methoden Teil erläutert, die Darstellung lediglich der Visualisierung und nicht der Ableitung der genauen Sensitivität und Spezifität. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass es sich nicht um unabhängige Gruppen (krank-gesund) handelt, sondern zwei Hörorgane einer Person als Grundlage für die Berechnungen herangezogen wurden. Dargestellt sind die Kurvenverläufe für die Welle V der einzelnen Reize in Abb. 25 und Tab. 12. Es lässt sich erkennen, dass der mhch die größte Fläche unter der Kurve bildet. Es folgt der hch und der mlch nach Click Reiz.

Reiz	scl	mcl	hch	mhch	lch	mlch	mHlch
Fläche unter der Kurve	0,689	0,653	0,724	0,763	0,592	0,686	0,492

Tab. 12: Statistische Korrelation zwischen Absolutlatenzen und Vorliegen eines Vestibularisschwannoms

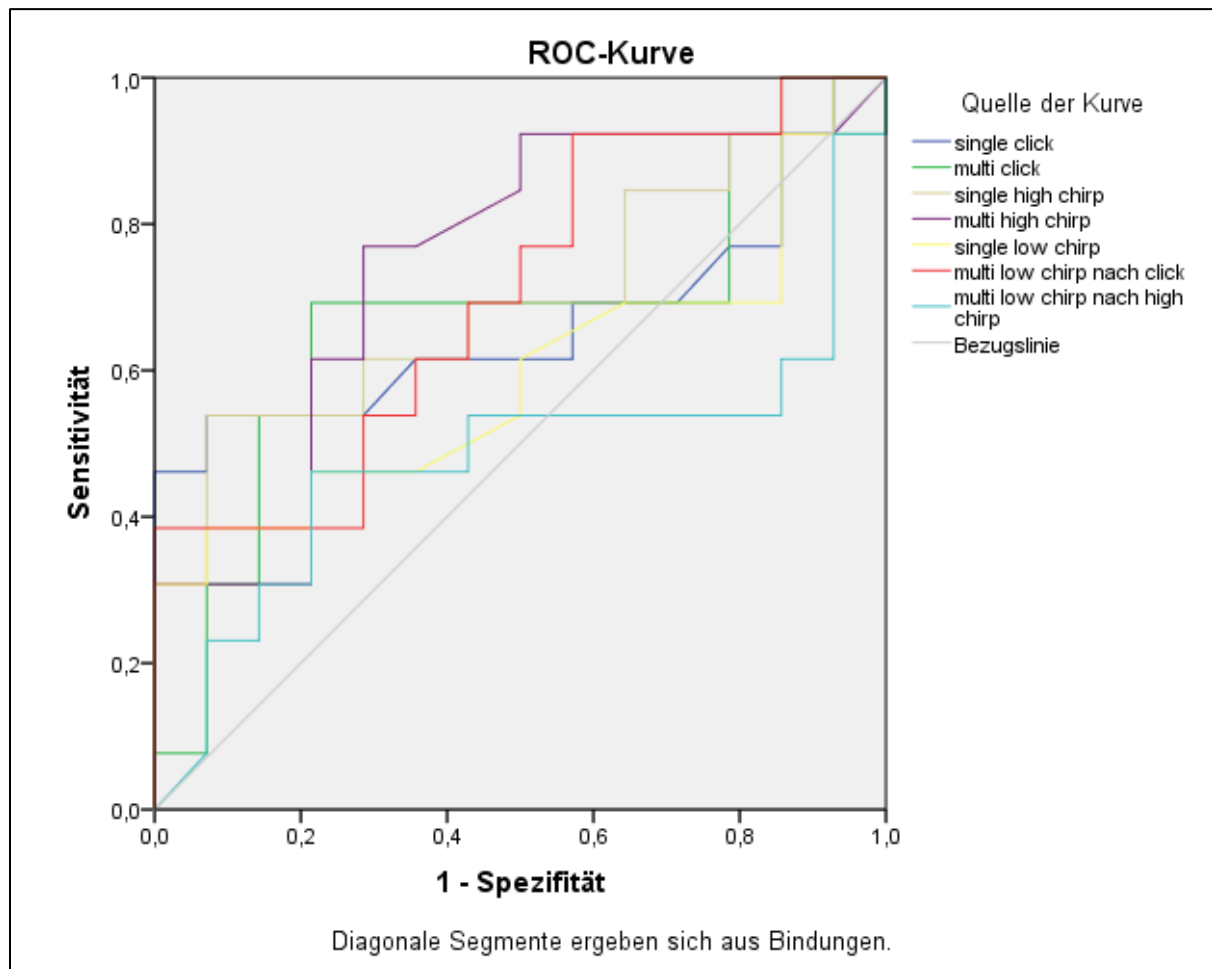


Abb. 25: ROC-Kurven für alle gemessenen Reize

Somit kann auch hier geschlussfolgert werden, dass die Anwendung eines High Chirp Reizes das Erkennen von kleinen Vestibularisschwannomen mittels FAEP erleichtert, und somit zusätzlich oder anstelle des bisher üblichen Click-Reizes eingesetzt werden könnte.

5.7 Fragebogen

Die Ergebnisse des Fragebogens (Kapitel 9.4) wurden mittels Excel-Tabelle erfasst. Auf die Frage nach Erstsymptomen waren Mehrfachantworten möglich. Die mit Abstand am häufigsten genannten Erstsymptome waren Schwindel (12 Patienten), Tinnitus (8 Patienten) und eine plötzliche einseitige Hörminderung (8 Patienten). Auf die Frage nach aktuellen Beschwerden wurde Schwindel noch von 8 Patienten angegeben, 6 Patienten beklagten einen Tinnitus und 7 Patienten gaben eine einseitige Hörminderung an. 5 Patienten gaben an aktuell keine Beschwerden zu haben. 18 Patienten gaben an, dass sich die Beschwerden seit der Diagnose nicht verändert hätten. Die Diagnose als belastend empfanden 38%. Die Hälfte der Patienten gab an das

abwartende Verhalten mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen als belastend zu empfinden. Davon gaben wiederum 50% an Angst vor einer Größenprogredienz zu haben, 20% litten unter Platzangst weshalb die Kontrolluntersuchungen mittels MRT als belastend eingestuft wurden.

6 Diskussion

6.1 Patientenkollektiv und Tonaudiometrie

Das vorliegende Patientenkollektiv zeichnet sich durch eine sehr geringe Tumorgroße aus, diese lag im Median bei 7,96 mm ($\pm 4,51$). In der Literatur finden sich nur wenige vergleichbare Untersuchungen mit derart kleinen Tumoren, so veröffentlichten z.B. Höhmann und Dornhoffer eine Arbeit mit einer durchschnittlichen Tumorgroße von ≤ 10 mm. Bei Gosepath et al waren die VS 3 – 12 mm groß. (Höhmann und Dornhoffer 1994) (Gosepath et al. 1995). Die Geschlechterverteilung fiel mit 14 weiblichen und 7 männlichen Patienten heterogen aus. Picton et al. (2011) berichten von geschlechtsspezifischen Unterschieden in der BERA, wobei die Latenzen bei Männern verlängert sind. Als ursächlich hierfür wird die bei Frauen kürzere Cochlea und die damit verbundene schnellere Überleitung in retrocochleäre Anteile gesehen. Hoth et al. (Hoth et al. 2013) berichten, dass die geschlechtsspezifischen Unterschiede zwischen den Latenzen zunehmen, umso später das Potential auftritt, sodass sich demzufolge diese am deutlichsten in der Latenz der Welle V widerspiegeln (männlich: 5,88 ms; weiblich: 5,68 ms). Aufgrund der geschlechtsspezifischen Einflüsse auf die Latenzen, könnte die im vorliegenden Patientenkollektiv unausgeglichene Geschlechterverteilung (14 weibliche vs 7 männliche Patienten) einen Einfluss auf die Messergebnisse gehabt haben. Die Latenzen wären im vorliegenden Patientenkollektiv dann im Durchschnitt kürzer als in einem heterogenen Patientenkollektiv zu erwarten gewesen wäre. In der vorliegenden Arbeit lagen die Mittelwerte (nVS) über beide Geschlechter bei 5,67 ms $\pm 0,22$ ms. Genderspezifisch lagen die Latenzen der männlichen Patienten im Mittel bei 5,74 ms $\pm 0,20$ ms, die der weiblichen waren mit 5,64 ms $\pm 0,22$ ms kürzer (Tab. 13). Die Differenz der Mittelwerte von 0,1 ms lag innerhalb der Standardabweichung, sodass die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der vorliegenden Studie nicht weiter berücksichtigt wurden. In einer Studie von Baljic et al (Baljic und Walger 2018) konnte gezeigt werden, dass es auch abhängig vom angewendeten Reiz zu Steigerungen der geschlechtsspezifischen Differenzen kam. So wurden bei tieffrequenter Chirp-Stimulation größere Differenzen nachgewiesen als bei Anwendung eines High-Chirps. Die Ursache dafür wurde in der Differenz zwischen realer, von der Länge der Cochlea abhängiger, und geschätzter Wanderwellenlaufzeit gesehen, welche im Hörschneckenapex am größten ist (Baljic und Walger 2018).

bei 80 dB	scl	shch	slch
Mittelwert (Gesamt)	5,67 ± 0,22	5,72 ± 0,29	13,35 ± 0,53
Männliche Patienten	5,74 ± 0,20	5,81 ± 0,29	13,22 ± 0,73
Weibliche Patienten	5,64 ± 0,22	5,68 ± 0,29	13,41 ± 0,42

Tab. 13 Mittelwerte und Standardabweichung bei 80 dB für scl, shch und slch jeweils für das gesunde Ohr

Für das vorliegende Patientenkollektiv konnten sowohl beim shch als auch beim slch geschlechtsspezifische Unterschiede festgestellt werden. Beim shch waren die Latenzen der männlichen Patienten im Mittel länger als die der weiblichen Patienten. Im Gegensatz dazu waren beim slch die Latenzen der weiblichen Patienten im Mittel um 0,19 ms länger als die der männlichen Patienten. Aufgrund der großen Streubreite der Ergebnisse kann hieraus aber keine Verallgemeinerung erfolgen. In jedem Fall kann ein Einfluss der geschlechtsspezifischen Laufzeitunterschiede auf die mit den frequenzmodulierten Reizen erhobenen Ergebnisse, aufgrund der heterogenen Geschlechterverteilung nicht ausgeschlossen werden. Eine Studie, welche die geschlechtsspezifischen Veränderungen der BERA bei kleinen VS untersucht, liegt jedoch nicht vor und diese Frage war auch nicht das Ziel der vorliegenden Arbeit. Somit wird hier mit wissenschaftlich anerkannten (geschlechtsunspezifischen) Normwerten gearbeitet (Kapitel 2.5) (Reiß 2009) (Picton 2011) (Hoth et al. 2013). Im Rahmen der Betrachtung des Patientenkollektivs soll kritisch angemerkt werden, dass nur Patienten mit einem maximalen Hörverlust von 40 dB HL in die Studie eingeschlossen wurden. Dies entspricht nicht der Situation im klinischen Alltag, somit müssen die Ergebnisse hinsichtlich der Übertragbarkeit in die Praxis in diesem Zusammenhang gesehen werden. In den Voruntersuchungen wurde eine Schallleitungskomponente bei allen 21 Patienten ausgeschlossen. Tonaudiometrisch konnte ein asymmetrischer Hochtonverlust dargestellt werden, den bereits Tutar et al. (2013) für Patienten mit Vestibularis-schwannom beschrieben haben (Tutar et al. 2013). Nach Ermittlung der altersbereinigten Hörschwellen (nach ISO 7029) stellte sich auf der gesunden Seite ein altersgerechtes Hörvermögen dar, während auf der VS Seite ein wannenförmiger Hörverlust auffiel. Er bestand eine Senke bei 4 und 6 kHz mit einem leichten Wiederanstieg bei 8 kHz (Kapitel 5.1). Eine einseitige Hörminderung bei 4 kHz hatten Selesnick et al (Selesnick und Jackler 1992) als sensitiven Parameter für die Diagnose eines VS postuliert, Höhmann und Dornhoffer (Höhmann und Dornhoffer 1994) konnten dies

allerdings nicht bestätigen. In der vorliegenden Arbeit lag der Hörverlust auf der VS-Seite bei 4 kHz im Mittel bei $15 \text{ dB} \pm 13 \text{ dB}$ und auf der gesunden Seite bei $5 \text{ dB} \pm 8 \text{ dB}$. Wird also ein Grenzwert von 13 dB (Mittelwert plus Standardabweichung) zugrunde gelegt, wären 12 Patienten (57,14%) in der vorliegenden Arbeit anhand der Hörminderung in der altersbereinigten Hörschwelle bei 4 kHz richtig positiv identifiziert werden können. Anhand dieser Ergebnisse kann daher die These von Selesnick et al (1992) nicht unterstützt werden.

6.2 Hirnstammaudiometrie

Im Vorfeld ist zu erwähnen, dass in der vorliegenden Arbeit die richtig positiv, also die pathologischen Latenzen in der BERA, mit der Sensitivität zur Detektion eines Vestibularisschwannoms gleichgesetzt wurden. Dieses Vorgehen entspricht der in der Literatur beschriebenen Praxis (Schmidt et al. 2001) (Gordon und Cohen 1995). Die Berechnung der Spezifität war aufgrund einer fehlenden Vergleichsgruppe nicht möglich. Zudem soll angemerkt werden, dass bei der Auswertung der BERA die VS Seite bekannt war, und somit eine Voreingenommenheit vorlag. Eine mögliche weitere Fehlerquelle liegt in der visuellen Detektion und den damit verbundenen interindividuellen Abweichungen in der Bestimmung der Reizantworten und den daraus resultierenden berechneten Latenzen. Die Problematik der nicht einheitlichen, vom Untersucher abhängigen, Auswertung ist auch in der Literatur beschrieben (Hoppe 2008) (Liebler et al. 2008) (Stapells 2000).

6.2.1 Latenzverlängerungen in der Hirnstammaudiometrie

Die Auswertung der durch die Hirnstammaudiometrie ermittelten Latenzen ergab eine, auch in der Literatur vielfach dargestellte, Verlängerung der Latenzen auf dem VS-Ohr. Im Vergleich der Mediane lagen signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen gesundem und krankem Ohr vor. Die Auswertung der BERA ergab unerwarteterweise signifikante Unterschiede zwischen den Einzel- und in Kombination dargebotenen Reizen (Latenzen der Welle I, III und V). Unerwartet deshalb, weil die Reizzusammensetzung bei den Einzel- und in Kombination dargebotenen Reizen identisch war, sodass sich keine Unterschiede hätten darstellen sollen. Eine mögliche Ursache hierfür könnte der Messablauf sein: die Kombinationsreize wurden jeweils nach den Einzelreizen dargeboten, sodass sich möglicherweise die Bioaktivität der Patienten über die Messzeit hinweg verändert hat. Des Weiteren kam es bei der Darbietung der Kombinationsreize anfänglich zu einer Überlagerung der Reizantworten durch Muskelpotentiale, welche die Auswertung erschwerten. Nach Feststellung dieser Problematik wurde der Abstand

zwischen den in Kombination dargebotenen Reizen von 1 ms auf 8 ms erhöht (Kapitel 4.6). Vielfach basieren die Angaben zur Sensitivität der BERA auf Daten von operierten Patienten (Höhmnn und Dornhoffer 1994) (Chandrasekhar et al. 1995) (Gosepath et al. 1995). Diese Tatsache hat möglicherweise Einfluss auf die Ergebnisse und soll daher kurz zur Diskussion gestellt werden. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde das VS also mittels MRT und OP gesichert, erst postoperativ kam es zur Aufnahme in eine Studie. Retrospektiv werden also die präoperativ erfolgten BERA-Messungen ausgewertet. Wäre es nicht möglich, dass die so rekrutierten Patientenparameter generell eine stärkere Beeinträchtigung der Funktion des N. vestibulocochlearis hatten, was unter anderem auch dazu führte, dass sie operiert wurden? Und wäre es nicht zudem möglich, dass die stärkere Beeinträchtigung des N. VIII auch deutlichere Latenzverzögerungen in der BERA hervorruft? Dann wären die Ergebnisse dieser postoperativen Studien extrem von dem selektierten Patientenkollektiv abhängig, und ließen sich nicht gut auf die Gesamtheit der VS-Patienten übertragen. Unter diesen gibt es viele beschwerdefreie und über die Strategie „Wait and Scan“ gut versorgte Patienten. Und genau diese Patienten werden in o.g. Studien nicht erfasst. Somit müssen die dargestellten erreichten Sensitivitäten kritisch hinterfragt werden. Die vorliegende Arbeit hat den großen Vorteil, dass Patienten rekrutiert und gemessen wurden, bei denen es zum Zeitpunkt der Messung nicht um eine OP-Indikation ging. D.h. es lag eine stabile Situation der Beschwerdesymptomatik und keine Wachstumstendenz vor.

Pegelabhängige Latenzveränderungen

Die Sensitivität zur Diagnostik eines VS konnte in der vorliegenden Arbeit für den scl pegelabhängig von 37% bei 80 dB HL auf 63% bei 40 dB HL gesteigert werden. In der Literatur findet sich eine Veröffentlichung von Baljic et al. (Baljic et al. 2017), in der eine geringfügige Steigerung der Sensitivität durch Variation des angewendeten Pegels beschrieben wird. Die pathologischen Leitzeiten der vom Tumor geschädigten Nervenfasern werden bei der üblichen Click-BERA bei 80 dB HL von den noch nicht betroffenen Nervenfasern ausgeglichen, sodass die BERA als normwertig und nicht als pathologisch erscheint. Ein kleines VS wird somit nicht erkannt. Vorstellbar ist, dass es bei niedrigeren Pegeln nicht zu diesem Ausgleich durch noch gesunde Nervenfasern kommt und sich in der abgeleiteten BERA eine Latenzverlängerung ablesen lässt. Diese Annahme würde erklären warum die pegelabhängigen Messungen bei 40 dB eine bessere Vorhersage zum Vorliegen eines VS ermöglichen.

Frequenzabhängige Latenzveränderungen

Die in der vorliegenden Arbeit angewendeten Reize erlaubten nicht nur die Auswertung hinsichtlich der pegelabhängigen Sensitivitätssteigerung. Aufgrund der unterschiedlichen Frequenzzusammensetzung der Reize konnte auch eine frequenzabhängige Sensitivitätssteigerung ermittelt werden. Dies ist vor allem relevant, wenn man die Auswirkungen eines Tumors im KHBW auf unterschiedliche Hörnervenfasern besser verstehen möchte. In der Literatur wurde bisher nur von Don et al. (Don et al. 1997) versucht die BERA frequenzspezifisch auszuwerten. Hierfür wurde ein Click-Reiz mit Hilfe eines Rauschens frequenzspezifisch maskiert und das Ergebnis der Messung anschließend mit einer unmaskierten Messung verrechnet, sodass jeweils nur ein kleiner Frequenzanteil als erwünschtes Prüffrequenzspektrum in den Ableitungen zur Geltung kam. Die nacheinander maskierten Frequenzbereiche wurden anschließend zusammengefasst, sodass eine vollständige Messung sämtlicher Frequenzen des Click-Reizes vorlag. Im Ergebnis führte diese Art der Messung zu einer höheren Amplitude bei Vorliegen eines VS als bei der nichtmaskierten Messung mittels Click-Reiz (sog. Stacked Derived-Band Auditory Brain Stem Response Amplitude). Die Autoren führten dies darauf zurück, dass kleine Tumoren nur wenige Nervenfasern schädigen, somit die Ergebnisse der Click-BERA nicht beeinflussen und als nicht pathologisch eingestuft werden. Die Überlegung, dass ein kleines VS zunächst nur bestimmte Anteile des Hörnervs, also nur wenige Nervenfasern schädigt, lag auch der Entwicklung der in dieser Arbeit angewendeten Reize zugrunde. Im Gegensatz zu Don et al. (Don et al. 1997) wurden frequenzmodulierte Chirps eingesetzt, sodass eine separate Reizung der basocochleären (shch) und der apicocochleären (slch) Anteile möglich war. In den Ergebnissen konnten schließlich mit dem shch bei allen applizierten Pegeln hochsignifikante Unterschiede zwischen dem gesunden und kranken Gehör dargestellt werden ($p=0,003$ bei 80 dB HL, $p=0,002$ bei 60 dB HL, $p=0,01$ bei 40 dB HL). Bei 80 dB HL konnte im Vergleich zum scl eine Steigerung der Sensitivität von 68,42% auf 80% erreicht werden. Somit erhöhen die mit Hilfe des shch gewonnenen Ergebnisse die Erkennungsrate von kleinen VS. Im vorliegenden Patientenkollektiv erbrachte der slch keinen nennenswerten Zusatznutzen in der Diagnostik von kleinen VS.

Die Überlegenheit des shch in der Diagnostik von kleinen VS lässt sich möglicherweise durch den Aufbau des N. vestibulocochlearis im Bereich des KHBW erklären. Die Nervenfasern verlaufen in den Hirnnerven typischerweise rotatorisch. Beim achten

Hirnnerv liegen beim Durchtritt durch den Meatus acusticus internus die Fasern, welche die basalen Anteile der Cochlea ableiten, an der Außenwand des Nervens. Damit liegen sie dem von der Myelinscheide entspringenden VS direkt an. Diesen Aufbau konnten de Ridder et al. darstellen (De Ridder et al. 2004). Im Unterschied dazu legten Fayad et al. (Fayad et al. 2006) eine Studie vor, in der sie nachweisen konnten, dass die Tieffrequenzfasern in den äußeren Bereichen des N. vestibulocochlearis liegen. Somit ist die definitive Begründung für die Überlegenheit des shch gegenüber des scl noch nicht ermittelt.

6.2.2 Latenzdifferenzverlängerungen in der Hirnstammaudiometrie

In den Ergebnissen der Latenzdifferenzen wurde die bereits durch Auswertung der Absolutlatenzen gewonnene Erkenntnis untermauert, dass die Anwendung eines shch Vorteile in der Diagnostik eines VS bietet. So ist der shch dem scl bei 80 dB HL deutlich überlegen, es liegt eine um 20% höhere Erkennungsrate von VS vor. Auch bei Tumoren kleiner 1 cm bleibt dieses Verhältnis bestehen. Bei 40 dB HL können jedoch mit Hilfe des scl insbesondere für Tumore < 1 cm 20% mehr VS identifiziert werden. Für diese Auswertung wurde eine Latenzdifferenz > 0,3 ms bei 80 dB HL und > 0,5 ms bei 40 dB HL als pathologisch gewertet. Die als pathologisch gewerteten Messungen sind natürlich direkt vom angewendeten Grenzwert abhängig und müssen in diesem Zusammenhang diskutiert werden.

6.2.3 Der Latenzgrenzwert und Latenzdifferenzgrenzwert in der Diagnostik von kleinen Vestibularisschwannomen

In der Literatur liegen Studien vor, in denen die Ergebnisse zu Latenzverlängerungen bei VS sehr unterschiedlich ausfallen. Dies hängt unter anderem stark von den verschiedenen zu Grunde gelegten Parametern ab. So konnten Höhmann und Dornhoffer in einer retrospektiven Studie mit Hilfe eines Click Reizes und einer zugrunde gelegten Latenzverlängerung der Welle V von $5,9 \pm 0,4$ ms und/oder einer interauralen Latenzdifferenz von > 0,4 ms 93% der Patienten (Tumordurchmesser max. 1 cm) erfassen (Höhmann und Dornhoffer 1994). Gosepath et al. konnten bei einer ebenfalls retrospektiven Studie hingegen nur bei 76% der VS-Patienten (Tumordurchmesser max. 1,2 cm) identifizieren. Hinzuzufügen ist, dass Gosepath et al. eine interaurale Latenzdifferenz von > 0,3 ms und eine Latenzverlängerung der Welle V von > 6,2 ms als pathologisch definierten (Gosepath et al. 1995). Chandrasekhar et al. untersuchten die BERA von postoperativen Patienten und konnten bei 69,2% der Patienten (Tumore ≤ 1 cm) eine Latenzdifferenz von > 0,2 ms feststellen. Die Messungen in denen keine

Welle V generiert werden konnte wurden auch als pathologisch gewertet, sodass die Autoren letztlich auf 83,1% richtig positiv erfasste Tumore kamen (Chandrasekhar et al. 1995). Alle drei im Abschnitt genannten Studien werteten retrospektiv die Daten postoperativer Patienten aus. Es wird also deutlich, dass die Ergebnisse der Studien stark von den zu Grunde gelegten Grenzwerten für die Absolutlatenzen und die Latenzdifferenzen abhängig sind und daher immer im Zusammenhang damit gesehen werden müssen (Tab 14).

Autoren	Anzahl	Tumor- größe [mm]	Grenzwert Latenz Welle V	Grenzwert Latenzdifferenz	Sensitivi- tät
			(Studieneigener MW u. Standardabweichung)		
Höhmnn u. Dornhoffer	70	≤ 10	5,9 ± 0,4 ms (6,52 ± 0,55 ms)	0,4 ms (0,69 ±0,53 ms)	93,0%
Chandra- sekhar		≤ 10	-	> 0,2 ms (keine Daten)	69,2%
Gosepath	13	3 - 12	6,2 ms (6,56 ± 0,68 ms)	> 0,3 ms (0,72 ± 0,73 ms)	76,5%
Studieneigene Erhebung					
Vorliegende Studie	21	2 - 17	scl 80 dB > 5,67 ms (6,01 ± 0 ,55 ms)	0,34 ± 0,57 ms	68,4%*
			scl 40 dB > 7,36 ms (7,94 ± 0,88)	0,54 ± 0,68 ms	68,4%*
			shch 80 dB > 5,72 ms (6,13 ± 0,49 ms)	0,41 ± 0,52 ms	80,0%*
			shch 40 dB > 7,42 ms (7,85 ± 0,86 ms)	0,47 ± 0,65 ms	63,2%*

Tab. 14: Vergleich der Literatur mit Studieneigener Erhebung im Grenzwertbereich (*Latenz und/oder Latenzdifferenz über angewendetem Grenzwert)

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse vom Latenzgrenzwert darzustellen, konnte für den scl und den shch Abb. 26 erstellt werden.

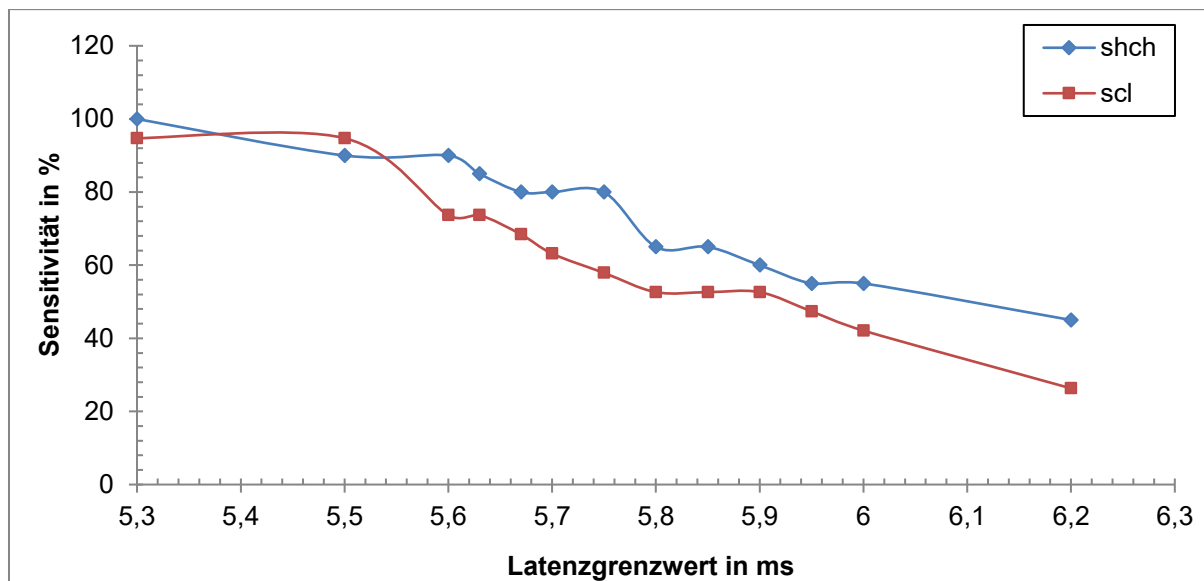


Abb. 26: Die Sensitivität von shch und scl in Abhängigkeit vom Latenzgrenzwert [ms]

Es wird deutlich, dass bei einem Grenzwert von 5,3 ms mit Hilfe des shch 100% der VS-Patienten erfasst worden wären. Ein Grenzwert von 5,3 ms ist jedoch unrealistisch, da die Absolutlatenz auch bei Gesunden selten kürzer ausfällt. Entsprechend niedrig wäre die zu erwartende Spezifität. Bei einem Grenzwert von 5,5 ms werden durch den scl noch knapp 95% erfasst, während bei einem Grenzwert von 5,6 ms nur noch knapp 74% erfasst werden. Somit scheint der optimale Grenzwert in diesem Patientenkollektiv für den scl zwischen 5,5 und 5,6 ms zu liegen. Dies liegt etwas unter der in der Literatur als Normwertobergrenze angegebenen Latenzverlängerung von $5,63 \pm 0,24$ ms (Picton 2011) (Hasepass et al. 2012). Beim shch gibt es keinen so deutlichen Einbruch, die Sensitivität nimmt eher stetig ab, liegt jedoch fast durchgehend über der des scl.

Für die Latenzdifferenzen wird in der Literatur (Picton 2011) (Hasepass et al. 2012) häufig ein Grenzwert von 0,3 ms angewandt. Eine weitere Anhebung des Grenzwertes erscheint nicht sinnvoll, da zu viele VS nicht erfasst werden würden. Zu diskutieren ist eine Herabsetzung des Grenzwertes auf 0,2 ms oder 0,1 ms. Ein Grenzwert von 0,3 ms hätte in dieser Arbeit bei Anwendung des scl bei 80 dB HL zu einer Erfassung von lediglich 36,84% der vorliegenden Tumore geführt, bei einem Grenzwert von 0,2 ms wären 47,37% detektiert worden, eine Steigerung um 10%! Auch bei Betrachtung des Grenzwertes fällt auf, dass eine pegelabhängige Messung mit dem scl bei 40 dB HL zu einer deutlichen Sensitivitätssteigerung führt. So wären bei einer Messung bei 40 dB HL und einem Grenzwert von 0,3 ms bereits 62,5% erfasst worden, im Gegensatz zu nur 36,84% bei 80 dB HL! Auch bei einem Grenzwert von 0,2 ms konnte

die Vorhersagekraft durch eine Messung bei 40 dB um mehr als 20% gesteigert werden. Durch den Einsatz des shch wären bei einem Grenzwert von 0,3 ms und einem Pegel von 80 dB HL 55% erfasst worden, bei einem Grenzwert von 0,2 ms immerhin 60%. Eine Messung bei 40 dB HL hätte zu einer geringen Sensitivitätssteigerung auf 61,11% bei den Grenzwerten von 0,2 und 0,3 ms geführt (Tab. 10). Chandrasekhar et al. (Chandrasekhar et al. 1995) beschrieben für Tumoren kleiner 1 cm eine Sensitivität der Click-BERA von 69,2% bei Anwendung eines Grenzwertes von 0,2 ms für die Welle V. Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit erscheint es sinnvoll einen Grenzwert von 0,2 ms anzuwenden, ihn also im Vergleich mit dem vielfach in der Literatur zugrunde gelegten Grenzwert herabzusetzen. Insbesondere beim scl ist hier eine deutliche Steigerung der richtig positiv erfassten Patienten möglich.

Reiz	Latenzgrenzwert Welle V	Latenzdifferenz- grenzwert	Sensitivität
scl 80 dB	> 5,67 ms	0,34 ms	68,42%
		0,20 ms	73,68%
scl 40 dB	> 7,36 ms	0,54 ms	68,42%
		0,20 ms	73,68%
shch 80 dB	> 5,72 ms	0,41 ms	80,00%
		0,20 ms	94,74%
shch 40 dB	>7,42 ms	0,47 ms	63,13%
		0,20 ms	63,16%

Tab. 15: Darstellung der Sensitivität bei Variation des Latenzdifferenzgrenzwertes von studieneigenem MW zu 0,2 ms (scl und shch)

Anhand der Tab. 15 wird deutlich, wie in der Kombination der pathologischen Latenzen und Latenzdifferenzen anhand der Variation des Latenzdifferenzgrenzwertes die Sensitivität gesteigert werden kann. So wird mit Hilfe des shch bei 80 dB und den Kriterien Latenz > 5,72 ms und/oder Latenzdifferenz > 0,2 ms eine Sensitivität von 94,74% erreicht! Im Vergleich mit der Anwendung eines Grenzwertes von 0,3 ms eine Steigerung um fast 15%.

Es ist jedoch anzunehmen, dass bei einer Verringerung des Grenzwerts der Anteil der fälschlicherweise als krank eingestuft Patienten steigt und die Spezifität sinkt. Wird jedoch ein pathologisches Ergebnis in der BERA als Indikation für eine MRT gesehen könnten eine Herabsetzung des Grenzwerts durchaus sinnvoll sein. So würden mit

Hilfe eines Grenzwerts von 0,2 ms deutlich mehr (10% mit scl bei 80 dB) richtig positive Befunde erhoben werden, die durch die MRT bestätigt werden würden. Natürlich würden aufgrund der sinkenden Spezifität auch die Zahlen der unnötigen MRT Untersuchungen zunehmen. Auch an diesem Punkt gilt es kritisch zu bemerken, dass in der vorliegenden Arbeit keine gesunde Kontrollgruppe vorlag, sodass der Vergleich von Sensitivität und Spezifität mit falsch positivem Befund und richtig negativem Befund nicht möglich war.

Zusammenfassend scheint es also überlegenswert einen Latenzgrenzwert von 0,2 ms für die Auswertung der BERA heranzuziehen. Des Weiteren ist über alle getesteten Grenzwerte eine Verbesserung der Aussagekraft sowohl des shch als auch des scl durch eine pegelabhängige Messung bei 40 dB HL zu erreichen. Es wäre möglicherweise von Interesse in einer weiteren Arbeit für die Untersuchungen mit dem shch neben einem definierten Patientenkollektiv mit VS auch eine Gruppe von Hörgesunden heranzuziehen.

6.2.4 Interpeaklatenzen in der Diagnostik von kleinen Vestibularisschwannomen

Die Auswertung der IPL I-V erbrachte keinen Zugewinn in Bezug auf die Diagnostik von kleinen VS. Unter anderem konnten die IPL nur bei 80 dB HL ausgewertet werden, da bei geringeren Pegeln bekanntlich keine Welle I identifiziert werden kann. Der Schwierigkeit die Welle I zu benennen liegt ein häufig vorliegender basocochleärer Hörverlust zugrunde (Picton 2011). Auch im vorliegenden Patientenkollektiv konnte dieser nachgewiesen werden (Kapitel 5.2). Picton et al. beschrieben weiter, dass die Welle V beim Vorliegen eines VS von den noch gesunden apicocochleären Fasern generiert wird. Somit kommt es zu einer cochleären Verzögerung zwischen hoch- und tieffrequenten Regionen der Basilarmembran. Dies schlägt sich in einer Latenzverzögerung der Welle I-V nieder (Picton 2011). Bei Anwendung des studieneigenen Mittelwertes von 3,95 ms als Grenzwert konnten mit dem scl bei 80 dB 64,71% der VS erfasst werden, nur etwas weniger als mit der Absolutlatenz der Welle V erfasst werden konnten (68,42%). Beim shch lag eine ähnliche Situation vor, so wären mit dem Grenzwert von 3,94 ms 75% der VS erkannt worden, mit Hilfe der Welle V Latenz waren es 80%. Die in der Literatur beschriebenen Grenzwerte liegen jedoch deutlich höher: Eine Pathologie wird ab eine Verlängerung der IPL I-V von 4,4 – 4,5 ms angenommen (Picton 2011) (J.A. et al. 1980). Dieser Grenzwert hätte in der vorliegenden Arbeit zu

deutlich schlechteren Ergebnissen geführt. Somit bringt die Erfassung der IPL Welle I-V keinen Zusatznutzen beim Erkennen von kleinen Vestibularisschwannomenen.

6.3 Größe und Wachstumsverhalten der Vestibularisschwannome der vorliegenden Stichprobe

In der vorliegenden Arbeit konnte keine Korrelation der Latenzdifferenzen mit der Tumorgroße festgestellt werden. Auch Tutar et al. beschrieben keine Korrelation (Tutar et al. 2013). In Bezug auf die Auswertung des Wachstums der VS fiel auf, dass in der vorliegenden Stichprobe lediglich bei 5 Patienten ein Wachstum beobachtet werden konnte. Zudem war auffällig, dass das Wachstum nicht von der Größe zum Zeitpunkt der Erstdiagnose abhängig war. Vielfach wird in der Literatur berichtet, dass ein VS umso wahrscheinlicher wächst, je größer es bereits ist (Selesnick und Johnson 1998) (Charabi et al. 2000) (Battaglia et al. 2006). Dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Mögliche Ursachen könnten die von vorneherein geringer Größe der VS der Stichprobe sein. Zudem war eines der Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie, dass bisher keine Therapie erfolgt war. Bei größenprogredienten VS wird jedoch häufig eine Therapie eingeleitet, sodass diese Patienten in der vorliegenden Arbeit aufgrund der formulierten Einschlusskriterien nicht erfasst wurden. Die Vermutung, dass es durch ein Wachstum des VS zu einer Druckschädigung des N. vestibulocochlearis kommen könnte, was wiederum eine Hörverschlechterung nach sich zöge, hatten Badie et al. geäußert (Badie et al. 2001). In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch weder eine Korrelation zwischen Wachstum und Latenzdifferenz noch zwischen längerem (bekanntem) Vorliegen des VS und längerer Latenzdifferenz nachgewiesen werden.

6.4 Gesundheitsökonomische Aspekte in der Diagnostik von kleinen Vestibularisschwannomenen

Zu der Frage, ob die BERA noch zeitgemäß ist, muss auch der gesundheitsökonomische Aspekt betrachtet werden. Bei welchen Patienten ist die Durchführung einer kostenintensiven MRT mit KM notwendig, wo ist die BERA ausreichend? Robinette et al. legten bei den Berechnungen der Kosten ein Verhältnis von 5:1 (MRT mit KM zu BERA) zugrunde. Ein primäres Screening mittels MRT mit KM wäre dann etwa dreimal so teuer wie das Vorgehen zunächst eine BERA und bei Auffälligkeiten eine MRT durchzuführen (Robinette et al. 2000). Eine weitere Überlegung besteht darin, bei primär mittels MRT mit KM festgestelltem VS bei den weiteren Verlaufskontrollen eine hochauflösende T2-gewichtete MRT ohne KM durchzuführen. Dies würde zu einer

Kostenersparnis führen und die Nebenwirkungen der Kontrastmittelanwendung umgehen (Hofmann und Choné 2011).

Um die Frage zu beantworten, ob es vertretbar ist, für die Diagnose von VS ein Verfahren einzusetzen, bei dem kleinere Tumore zu einem gewissen Prozentsatz nicht erfasst werden, muss auch die Frage gestellt werden, welche Konsequenz eine Diagnose von diesen kleinen Tumoren hätte. Würde bei der Diagnose eines beispielsweise 5 mm großen VS eine Therapie eingeleitet werden? Diese Frage ist und bleibt eine „Fall zu Fall“ Entscheidung, da das Alter des Patienten, die Begleitsymptome und in letzter Instanz der Wille des Patienten entscheidend sind. Post et al. stellten fest, dass die Tumorgröße und das prätherapeutische Hörvermögen die beiden einzigen relevanten Einflussfaktoren auf das posttherapeutische Hörvermögen waren (Kalmon D. Post et al. 1995). In der Literatur wird vielfach beschrieben, dass ein Tumor unter 1 cm die höchste Wahrscheinlichkeit haben, hörerhaltend operiert zu werden (Koos et al. 1998) (Arthurs et al. 2011). Somit besteht auch bereits bei kleinen Tumoren eine Therapieindikation. Dies spricht für die Durchführung einer MRT mit KM bei allen asymmetrischen Hörverlusten, Tinnitus und Schwindel, um auch kleinste Tumoren zu erkennen und mit den geringstmöglichen Nebenwirkungen und bestmöglichen Ergebnissen therapieren zu können.

Ein weiterer Grund für die Durchführung einer MRT bei V. a. VS ist die Möglichkeit der Identifikation der Lage des Tumors. Insbesondere die Lagebeziehung zum Hirnstamm und zum N. facialis ist für die Entscheidung bezüglich einer Therapie wichtig.

Sughrue et al. postulieren, dass nicht nur die Ausgangsgröße, sondern das Wachstumsverhalten entscheidend für die weitere Entwicklung des Hörvermögens ist. Dies würde wiederum für Follow-Up Untersuchungen mittels MRT sprechen, um ein Wachstum nach Möglichkeit vor einer weiteren Hörverschlechterung erkennen und entsprechende Therapiemaßnahmen einleiten zu können (Sughrue et al. 2010).

Es besteht jedoch auch eine Kehrseite der vollumfassenden Diagnostik. Die Möglichkeit mit Hilfe der MRT auch kleinste, wenige Millimeter große VS zu diagnostizieren hat zu einem therapeutischen Dilemma geführt, da mit dem Wissen um das Vorhandensein eines Tumors nicht das Wissen um das weitere Wachstumsverhalten dieses Tumors einhergeht. Damit fehlt weiterhin eine wichtige Information für das Stellen der Therapieindikation. Die Patienten, deren Tumor lebensgefährlich werden könnte, von denen zu unterscheiden, die ein Leben lang ohne Komplikationen mit dem VS leben können, bleibt einer der Schlüsselfragen im Bereich der Therapieplanung (Marshall et

al. 2005). Das durchschnittliche Tumorwachstum liegt bei $0,7 \pm 1,4$ mm/Jahr (Battaglia et al. 2006). Wird eine Größenzunahme von weniger als 2 mm pro Jahr zugrunde gelegt kann für 87% der Patienten von einer stabilen Tumorgroße gesprochen werden. (Marshall et al. 2005, Battaglia et al. 2006). In der gleichen Studie von Marshall et al. konnte jedoch gezeigt werden, dass es bei unterschiedlichen Radiologen und Neuro-radiologen zu Messvariationen von bis zu 2,5 mm kam. Somit ist die Einleitung einer Therapie auf Grundlage eines diagnostizierten Wachstums von 2 mm fraglich, da diese Größenordnung doch im Rahmen der Messschwankungen liegt. Daher scheint es erstrebenswert zu sein, bessere Messmethoden zu entwickeln (Marshall et al. 2005). Weiterhin erscheint es sinnvoll auch andere Dimensionen als die der Größe und des Wachstums auf eine Therapieentscheidung Einfluss nehmen zu lassen.

6.5 Vestibularisschwannome und Lebensqualität

In der Auswertung des Patientenfragebogens gaben die meisten Patienten aktuelle Beschwerden an, nur 2 Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beschwerdefrei und 5 Patienten gaben zum Zeitpunkt der Messung keine Beschwerden an. Zusammen mit der Aussage von 50% der Patienten unter der abwartenden Verhaltensweise und regelmäßigen Kontrolluntersuchungen zu leiden, ist zu diskutieren, ob es sinnvoll wäre, schneller therapeutisch tätig zu werden, um die Belastungssituation („Leben mit dem Tumor“) zu verringern. Demgegenüber stehen die Risiken und Nebenwirkungen, die ein solcher Eingriff bedeutet. Immerhin 20% der Patienten gaben an, die regelmäßigen MRT Untersuchungen aufgrund von Platzangst als belastend zu empfinden. Hier ist die Wichtigkeit einer gleichwertigen Alternative zu erkennen. In dieser konnte Arbeit zwar eine Verbesserung der Aussage der BERA durch Anwendung des shch erreicht, von einer an 100% grenzenden Sensitivität wie sie das MRT aufweist, kann jedoch nicht gesprochen werden.

Aufgrund der Studie von Breivik et al., in der die Autoren feststellten, dass Patienten mit VS eher eine Berufsunfähigkeitsrente beziehen als solche ohne VS und die Affektion des Gleichgewichtsorgans mehr zu beruflichen Einschränkungen führt als die Affektion des Hörorgans (Breivik et al. 2013), sollten insbesondere junge Patienten mit VS auch darauf hingewiesen werden, entsprechende Versicherungen abzuschließen bzw. ihre Altersvorsorge zu prüfen. Des Weiteren sind laut Breivik (Breivik et al. 2013) Einschränkungen von Lebensqualität und Berufsfähigkeit im Zusammenhang mit VS weniger durch Hörbeeinträchtigung als vielmehr durch Schwindelbeschwerden verursacht. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint es sinnvoll, die Schwindelbeschwerden

vermehrt in die Entscheidung über eine mögliche Therapie einfließen zu lassen. Interessant ist auch das Ergebnis einer Studie von Carlson et al. (Carlson et al. 2015) in der nachgewiesen wird, dass die Diagnose eines kleinen, vermutlich kaum wachsenden VS die Lebensqualität mehr beeinträchtigt als mögliche Nebenwirkungen der Therapie und folgerichtig vermutet wird, dass eine Verbesserung der Patientenberatung bezüglich der Krankheitsprognose und das Angebot psychosozialer Unterstützung vor und nach Behandlung den größten Einfluss auf die Verbesserung der Lebensqualität der VS-Patienten haben dürfte. Da die Diagnostik aufgrund einer beeinträchtigenden Symptomatik durchgeführt wird, ist die Überlegung auf Diagnostik oder Diagnosemitteilung zugunsten eines Rechts des Patienten auf Nichtwissen zu verzichten eher theoretischer Natur und wenig lebenspraktisch.

Es ist weiterhin relevant die BERA in ihrer Sensitivität weiterzuentwickeln und nach jahrzehntelanger Anwendung nicht ganz ad acta zu legen, da sie verschiedene Vorteile gegenüber der MRT bietet. Zunächst ist sie deutlich kostengünstiger, und zum anderen für klaustrophobische Patienten eine Möglichkeit, eine MRT in Narkose zu vermeiden. Murphy und Brunberg veröffentlichten eine Studie mit 939 Patienten, von denen 14,3% eine Sedierung oder Vollnarkose brauchten um das MRT zu tolerieren, bei 66,4% dieser Patienten wurde ein MRT des Kopfes durchgeführt. Sie fanden heraus, dass insbesondere Patienten bei denen ein Kopf MRT durchgeführt wird und Patienten die vorangegangene MRT Untersuchungen erlebt hatten, eine Sedierung oder Narkose benötigten um die Untersuchung durchführen zu lassen (Murphy und Brunberg 1997). Beides sind Faktoren, die auf Patienten mit VS zutreffen.

7 Schlussfolgerung

Die Zielstellung dieser Arbeit war die Suche nach einem Stimulus, der die Sensitivität der BERA hinsichtlich der Detektion von kleinen Vestibularisschwannomen verbessern würde. Hierzu wurden in der vorliegenden Dissertation erstmals frequenzmodulierte Reize eingesetzt. In den Ergebnissen zeigte sich eine Überlegenheit des shch gegenüber dem üblicherweise eingesetzten Click-Reiz. Also eine in Abhängigkeit vom Frequenzgehalt des eingesetzten Reizes mögliche Sensitivitätssteigerung. Die Vorhersagewerte des scl konnten jedoch auch gesteigert werden, so waren bei den pegelabhängigen Messungen bei 40 dB HL deutlich bessere Vorhersagewerte zu erzielen. Im Gegensatz dazu zeigte sich der slch bei geringeren Schalldruckpegeln eher ungeeignet.

In der Auswertung der Ergebnisse zeigte die Variation des Latenzdifferenzgrenzwerts eine zu erwartende Steigerung der Vorhersagekraft bei Anwendung eines Grenzwerts von 0,2 statt wie bisher von 0,3 ms. So konnten durch den shch bei einem Latenzgrenzwert von 5,72 ms und einem Latenzdifferenzgrenzwert von 0,2 ms knapp 95% der VS erkannt werden. Natürlich würde bei einem niedrigeren Grenzwert auch die Anzahl der Falsch positiv getesteten Patienten steigen. Aber bei einer Sensitivität von knapp 95% könnte eine pathologische BERA wieder mit gutem Grund als Indikation für eine MRT gesehen werden. Bei Patienten mit einer unauffälligen BERA würde keine MRT durchgeführt werden. In diesem Modell wäre die Zahl der notwendigen MRT-Untersuchungen deutlich niedriger als bei einem Modell in dem ein asymmetrischer sensorineuraler Hörverlust als Indikation für eine MRT ausreichen würde.

Die Kernaussage der vorliegenden Arbeit ist, dass die Sensitivität der BERA sowohl pegelabhängig (scl bei 40 dB) als auch frequenzabhängig (shch) gesteigert werden kann. Dies sollte bei der Einrichtung von Audiologie-Messplätzen berücksichtigt werden. Da in den gängigen BERA-Messgeräten ein Click-Reiz gespeichert ist, wäre die Messung bei 40 dB HL mit geringem Kostenaufwand umsetzbar. Des Weiteren empfiehlt sich die Herabsetzung des Latenzdifferenzgrenzwerts auf 0,2 ms um die Vorhersagekraft der BERA zu steigern.

Trotz allem bleibt die MRT der Goldstandard. Aufgrund der Kosten für das Gesundheitssystem und die teilweise patientenbedingten Kontraindikationen bezüglich der Durchführung einer MRT müssen jedoch Möglichkeiten entwickelt werden, VS auch

mit anderen Methoden zu diagnostizieren und über Jahre zu monitoren. Hier liefert die vorliegende Arbeit einen Beitrag.

In folgenden Arbeiten wäre die Anwendung des shch bei Patienten mit VS und einer Gruppe von Hörgesunden sinnvoll, da es erlauben würde auch die Spezifität zu berechnen. Zudem fehlen für den shch etablierte Normwerte zur Auswertung der BERA. Auch hier wäre die Messung von Hörgesunden sinnvoll um Latenzgrenzwerte zu definieren.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- ADANO 2019. 05.02.2019. Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft deutschsprachiger Audiologen und Neurotologen zur Durchführung der Elektrischen Reaktions-Audiometrie mit transienten Potentialen
<https://adano.hno.org/storage/app/media/PDF/ERA-Empfehlungen2006.pdf>.
- Arthurs BJ, Fairbanks RK, Demakas JJ, Lamoreaux WT, Giddings NA, Mackay AR. 2011. A review of treatment modalities for vestibular schwannoma. *Neurosurg Rev*, 34:265-279.
- Badie B, Pyle GM, Nguyen PH, Hadar EJ. 2001. Elevation of internal auditory canal pressure by vestibular schwannomas. *Otol Neurotol*, 22 (5):696-700.
- Baljic I, Walger M. 2018. Objektive Hörschwellen Bestimmung mittels schmalbandiger Chirp-Reize mit pegeladaptiver simultaner Maskierung, submitted.
- Baljic I, Borner-Lunser E, Esser D, Guntinas-Lichius O. 2017. Early acoustic evoked potentials in patients with "small" vestibular schwannomas. *HNO*, 65 (9):741-750.
- Battaglia A, Mastrodimos B, Cueva R. 2006. Comparison of growth patterns of acoustic neuromas with and without radiosurgery. *Otol Neurotol*, 27 (5):705-712.
- Bernstein M, Berger MS. 2000. *Neuro-oncology: The Essentials*. Stuttgart: Thieme Medical Publishers.
- Boer E. 1980. Auditory physics. Physicals principles in hearing theory I. *Physics Reports*, 62 (2):87-174.
- Bonneville F, Savatovsky J, Chiras J. 2007. Imaging of cerebellopontine angle lesions: an update. Part 1: enhancing extra-axial lesions. *J Eur Radiol*, 17 (10):2472-2482.
- Breivik C, Nilsen R, Myrseth E, Finkirk M, Lund-Johansen M. 2013. Working Disability in Norwegian Patients with Vestibular Schwannoma: Vertigo Predicts Future Dependence. *World Neurosurg*, 80 (6):e301 - e305.
- Burkard R, Don M, Eggermont J. 2007. *Auditory evoked Potentials Basic Principles and clinical application*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Carlson ML, Tveiten OV, Driscoll CL, Goplen FK, Neff BA, Pollock BE, Tombers NM, Castner ML, Finnkirk MK, Myrseth E, Pedersen PH, Lund-Johansen M, Link MJ. 2015. Long-term quality of life in patients with vestibular schwannoma: an international multicenter cross-sectional study comparing microsurgery, stereotactic radiosurgery, observation, and nontumor controls. *J Neurosurg*, 122 (4):833-842.
- Chandrasekhar S, Brackmann D, Devgan K. 1995. Utility of auditory brainstem response audiometry in diagnosis of acoustic neuromas. *Am J Otol*, 16 (1):63 - 67.
- Charabi S, Tos M, Thomsen J, Charabi B, Manton M. 2000. Vestibular schwannoma growth: the continuing controversy. *The Laryngoscope*, 110 (10 Pt 1):1720-1725.
- Chertoff M, Lichtenhan J, Willis M. 2010. Click- and chirp-evoked human compound action potentials. *J acoust Soc am* 127 (5):2992-2996.
- Cohnen M. 2012. *Kopf-Hals-Radiologie*. Stuttgart: Thieme.
- Dau T, Fobel O. 2004. Searching for the optimal stimulus eliciting auditory brainstem responses in humans. *J acoust Soc am*, 116 (4):2213 - 2222.

- Dau T, Wegner O, Mellert V, Kollmeier B. 1999. Auditory brainstem responses with optimized chirp signals compensating basilar-membrane dispersion. *J acoust Soc am*, 107 (3):1530-1540.
- De Ridder D, Ryu H, Moller AR, Nowe V, Van de Heyning P, Verlooy J. 2004. Functional anatomy of the human cochlear nerve and its role in microvascular decompressions for tinnitus. *Neurosurg*, 54 (2):381-388.
- Deux JF, Marsot-Dupuch K, Ouayoun M, Tran Ba Huy P, Sterkers JM, Meyer B, Tubiana JM. 1998. Slow-growing labyrinthine masses: contribution of MRI to diagnosis, follow-up and treatment. *Neuroradiology*, 40 (10):684-689.
- Diensthuber M, Lenarz T, Stöver T. 2006. Expression neurotropher Faktoren im Vestibularisschwannom – eine Übersicht. *Laryngo-Rhino-Otol*, 85:731 - 7373.
- Don M, Masuda A, Nelson R, Brackmann D. 1997. Successful detection of small acoustic tumors using the stacked derived-band auditory brain stem response amplitude. *Am J Otol*, 18 (5):608-621; discussion 682-605.
- Dubernard X, Somers T, Veros K, Vincent C, Franco-Vidal V, Deguine O, Bordure P, Linder T, Lescanne E, Ayache D, Mondain M, Schmerber S, Dahmani-Causse M, Truy E, Darrouzet V. 2014. Clinical presentation of intralabyrinthine schwannomas: a multicenter study of 110 cases. *Otology & Neurotology* 35 (9):1641-1649.
- Fayad JN, Don M, Linthicum FH, Jr. 2006. Distribution of low-frequency nerve fibers in the auditory nerve: Temporal bone findings and clinical implications. *Otology & Neurotology*, 27 (8):1074-1077.
- Forrest JA, Jackson GC, Glasscock G. 1980. Brainstem evoked response audiometry in confirmed eighth nerve tumors. *Am J Otolaryngol*, 1 (4):285 - 290.
- Fortnum H, O'Neill C, Taylor R, Lenthall R, Nikolopoulos T, Lightfoot G, O'Donoghue G, Mason S, Baguley D, Jones H, Mulvaney C. 2009. The role of magnetic resonance imaging in the identification of suspected acoustic neuroma: a systematic review of clinical and cost effectiveness and natural history. *Health Technol Assess*, 13 (18):1-154.
- Frisch CD, Eckel LJ, Lane JI, Neff BA. 2015. Intralabyrinthine schwannomas. *Otolaryngol Clin North Am*, 48 (3):423-441.
- Gordon ML, Cohen NL. 1995. Efficacy of auditory brainstem response as a screening test for small acoustic neuromas. *Am J Otol*, 16 (2):136-139.
- Gosepath K, Maurer J, Mann W. 1995. Diagnostik intrameatal gelegener Akustikusneurinome - Die Rolle akustisch evozierter Hirnstammpotentialle und anderer otoneurologischer Untersuchungsverfahren. *Laryngo-Rhino-Otol* 74 (12):728-732.
- Hamm K, Esser D, Gerlach R, Rosahl S. 2010. Interdisziplinäres Management beim Vestibularisschwannom (Akustikusneurinom) Aktuelle Strategien der Beratung, Diagnostik und Behandlung. *Klinikerzt*, 39 (12):562-566.
- Hassepass F, Bulla SB, Aschendorff A, Maier W. 2012b. Vestibularisschwannom Teil I: Epidemiologie und Diagnostik. *Laryngo-Rhino-Otol*, 9:837-846.
- Hofmann E, Choné L. 2011. Neuroradiologische Bildgebung des Akustikusneurinoms (Vestibularisschwannoms) Durchbruch oder Dilemma? *HNO*, 59:9 - 15.
- Hörmann D, Dornhoffer J. 1994. Klinische Präsentation und Diagnose kleiner Akustikusneurinome. *Laryngo-Rhino-Otol*, 73:320-323.
- Hoppe U. 2008. Das Problem der Hörschwellenbestimmung in der objektiven Audiometrie. *HNO*, 56 (1011-1012).
- Horger M, Korn A, Ioanoviciu SD, Ritz R, Ernemann U. 2010. Akustikusschwannom: bildgebende Diagnostik. *Fortschr Röntgenstr*, 182 (04):299-302.

- Hoth S. 1985. Zur Reizpegelabhängigkeit der BERA - Potentialamplituden. *Laryngo-Rhino-Otol*, 64:368 - 374.
- Hoth S, Lenarz T, Jünemann KH. 2013. Elektrische Reaktions-Audiometrie. Berlin: Springer.
- Jackler RK. 2008. Atlas of Skull Base Surgery and Neurotology. Stuttgart: Thieme.
- Kalmon D, Post, Mark B, Eisenberg, Peter J, Catalano. 1995. Hearing preservation in vestibular schwannoma surgery: what factors influence outcome? *J Neurosurg*, 83 (2):191-196.
- Kennedy RJ, Shelton C, Salzmann KL, Davidson HC, Harnsberger HR. 2004. Intralabyrinthine Schwannomas: Diagnosis, Management, and a new Classification System. *Otology & Neurotology*, 25:160-167.
- Koos WT, Day JD, Matula C, Levy DI. 1998. Neurotopographic considerations in the microsurgical treatment of small acoustic neurinomas. *J Neurosurg*, 88 (3):506-512.
- Liebler S, Hoth S, Plinkert P. 2008. Stationäre evozierte Potenziale des auditorischen Systems Ein Methodenvergleich. *HNO*, 56:1025 - 1039.
- Lin D, Hegarty JL, Fischbein NJ, R.K. J. 2005. The prevalence of „incidental“ acoustic neuroma. *Archotol*, 131 (3):241–244.
- Marshall AH, Owen VM, Nikolopoulos TP, O'Donoghue GM. 2005. Acoustic schwannomas: awareness of radiologic error will reduce unnecessary treatment. *Otology & neurotology*, 26 (3):512-515.
- Maurer J. 2008. Heutiger Stellenwert der Hirnstammaudiometrie bei der Diagnose von Kleinhirnbrückenwinkeltumoren. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 87:585 - 600.
- Moskopp D, Wassmann H. 2014. Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk. Stuttgart: Schattauer.
- Murphy KJ, Brunberg JA. 1997. Adult claustrophobia, anxiety and sedation in MRI. *Magnetic Resonance Imaging*, 15 (1):51-54.
- Myrseth E, Moller P, Wentzel-Larsen T, Goplen F, Lund-Johansen M. 2006. Untreated Vestibular Schwannoma: Vertigo is a Powerful Predictor for Health-Related Quality of Life. *Neurosurg*, 59 (1):67-76.
- Neely ST, Norton SJ. 1986. Latency of auditory brain-stem responses and otoacoustic emissions using tone-burst stimuli. *J acoust Soc am*, 83 (2):652 - 656.
- Neff BA, Willcox Jr TO, Sataloff RT. 2003. Intralabyrinthine schwannomas. *Otology & neurotology*, 24 (2):299-307.
- Picton T. 2011. Human Auditory Evoked Potentials. 1 Aufl. San Diego: Plural Publishing Inc.
- Plontke SK, Rahne T, Pfister M, Gotze G, Heider C, Pazaitis N, Strauss C, Caye-Thomasen P, Kosling S. 2017. Intralabyrinthine schwannomas : Surgical management and hearing rehabilitation with cochlear implants. German version. *HNO*, 65 (5):419-433.
- Plotz K, Baljic I, Schönfeld R, Hansen M. 2006. Ermittlung der tieffrequenten Hörschwelle mittels der low-CHIRP-BERA In: Gross M, Kruse E, Hrsg. Aktuelle phoniatriisch-pädaudiologische Aspekte Heidelberg: Median Verlag.
- Rahne T, Buthut F, Plossl S, Plontke SK. 2016. A software tool for puretone audiometry. Classification of audiograms for inclusion of patients in clinical trials. English version. *HNO*, 64 (1):15-89.
- Reiß M. 2009. Facharztwissen HNO Heilkunde Heidelberg: Springer Verlag.
- Robinette MS, Bauch CD, Olsen WO, Cevette MJ. 2000. Auditory brainstem response and magnetic resonance imaging for acoustic neuromas: costs by prevalence. *archotol*, 126 (8):963-966.

- Salzmann KL, Childs AM, Davidson HC, Kennedy RJ, Shelton C, Harnsberger HR. 2012. Intralabyrinthine Schwannomas: Imaging Diagnosis and Classification. *AJNR*, 33.
- Samii M, Migliori MM, Tatagiba M, Babu R. 1995. Surgical treatment of trigeminal schwannomas. *J Neurosurg*, 82 (5):711-718.
- Schick U, Unterberg A. 2011. Akustikusneurinome (Vestibularisschwannome) Behandlung aus neurochirurgischer Sicht. *HNO*, 59:16-21.
- Schmidt RJ, Sataloff RT, Newman J, Spiegel JR, Myers DL. 2001. The sensitivity of auditory brainstem response testing for the diagnosis of acoustic neuromas. *Archotol*, 127 (1):19-22.
- Schönweiler R, Ptak M. 1995. Hörschwellendiagnostik mit frequenzspezifischer Ableitung akustisch evozierter Potentiale: Eigene Ergebnisse und methodische Aspekte. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 74:531-538.
- Schulze A, Zahnert T. 2014. Differentialdiagnose der Hörstörungen. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 93:689-715.
- Selesnick SH, Jackler RK. 1992. Clinical manifestations and audiologic diagnosis of acoustic neuromas. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 25 (3):521-551.
- Selesnick SH, Johnson G. 1998. Radiologic surveillance of acoustic neuromas. *Otol Neurotol*, 19 (6):846-849.
- Stapells DR. 2000. Frequency-Specific Evoked Potential Audiometry in Infants. In: Seewald R, Hrsg. *A Sound Foundation Through Early Amplification*. Stäfa: Phonak, 13-31.
- Stewart TJ, Liland J, Schuknecht HF. 1975. Occult schwannomas of the vestibular nerve. *Archotol*, 101 (2):91-95.
- Strutz J. 2010. *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie: 265 Tabellen*. Stuttgart: Thieme.
- Sughrue ME, Yang I, Aranda D, Lobo K, Pitts LH, Cheung SW, Parsa AT. 2010. The natural history of untreated sporadic vestibular schwannomas: a comprehensive review of hearing outcomes. *J Neurosurg*, 112 (1):163-167.
- Tieleman A, Casselman JW, Somers T, Delanote J, Kuhweide R, Ghekiere J, De Foer B, Offeciers EF. 2008. Imaging of intralabyrinthine schwannomas: a retrospective study of 52 cases with emphasis on lesion growth. *AJNR*, 29 (5):898-905.
- Tutar H, Duzlu M, Goksu N, Ustun S, Bayazit Y. 2013. Audiological correlates of tumor parameters in acoustic neuromas. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 270 (2):437-441.
- Uhlenbrock D, Engelbrecht V, Forsting M. 2007. *MRT und MRA des Kopfes: Indikationsstellung - Wahl der Untersuchungsparameter - Befundinterpretation*. Stuttgart: Thieme.
- Von Békésy G. 1989. *Experiments in Hearing*. Melville: Acoustical Society of America.
- Wilcke O. 1973. Differentialdiagnose der Tumoren im Kleinhirnbrückenwinkel. *Acta Neurochir*, 28:305-313.

9 Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Hörbahn, aus: http://www.spektrum.de/lexikon/biologie/hoerbahn/32586	4
Abb. 2: Vestibularisschwannom Stadium I-IV nach Jackler (Jackler 2008)	7
Abb. 3: Intra- und extrameatales Vestibularisschwannom links bei Pat. Nr. 21, MRT mit KM (Gadolinium), transversale Schicht.....	9
Abb. 4 Schematische BERA-Ableitung (Reiß 2009) und Normlatenzen der Click BERA [ms] ¹ (Hassepass et al. 2012) ² (Picton 2011).....	12
Abb. 5: Größenverteilung Vestibularisschwannom [mm], Darstellung mittels Box-Plot.	21
Abb. 6: In den Messungen verwendete Stimuli: Low Chirp, Click und High-Chirp....	21
Abb. 7: Schematische Darstellung des verwendeten ERA-Messsystems	23
Abb. 8: Hörschwellen der betroffenen Seite (VS) und der gesunden Seite (nVS)	26
Abb. 9: Altersbereinigtes Hörvermögen der gesunden (nVS) und kranken (VS) Seite	28
Abb. 10: Boxplot der Latenzen der Welle I bei 80 dB HL; Patientenanzahl in eckigen Klammern für die verschiedenen Reizformen im Vergleich.	30
Abb. 11: Boxplot der Latenzen der Welle III bei 80 dB HL; Patientenanzahl in eckigen Klammern für die verschiedenen Reizformen im Vergleich.	30
Abb. 12: Boxplot der Latenzen der Welle V bei 80 dB HL; Patientenanzahl in eckigen Klammern für die verschiedenen Reizformen im Vergleich.	31
Abb. 13: Latenzdifferenzen bei 80 dB HL als Boxplots für die verschiedenen Reizformen im Vergleich.....	36
Abb. 14: Latenzdifferenzen bei 60 dB HL als Boxplots für die verschiedenen Reizformen im Vergleich.....	36
Abb. 15: Latenzdifferenzen bei 40 dB HL als Boxplots für die verschiedenen Reizformen im Vergleich.....	37
Abb. 16: Latenzdifferenz Welle V bei 40 dB HL in Abhängigkeit von der Tumorgroße	38
Abb. 17: Latenzdifferenz Welle V bei 80 dB HL in Abhängigkeit von der Tumorgroße	39
Abb. 18: Latenzdifferenzen der Welle V [ms] bei 80 dB HL für scl, slch und hch	40
Abb. 19: Latenzdifferenzen der Welle V [ms] bei 40 dB HL für scl, slch und hch	40
Abb. 20: IPL I-V bei 80 dB HL.....	41
Abb. 21: Korrelation der Tumorgroße mit IPL I-V	43
Abb. 22: Wachstum des Vestibularisschwannoms seit Erstdiagnose	45
Abb. 23: Tumorgroße zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und der Messung	46
Abb. 24: Veränderung der Latenzdifferenz (Welle V, 80 dB HL, scl) in Abhängigkeit vom Vorliegen des Tumors in Monaten	47
Abb. 25: ROC-Kurven für alle gemessenen Reize	48
Abb. 26: Die Sensitivität von shch und scl in Abhängigkeit vom Latenzgrenzwert [ms]	57

9.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Koos-Klassifikation (Koos et al. 1998)	7
Tab. 2: Statistischer Vergleich der Hörschwelle auf der VS Seite im Vergleich zur Gegenseite nVS	27
Tab. 3 Latenzen der Welle V bei 80, 60 und 40 dB HL (Mediane, SD).....	29
Tab. 4: p-Werte der Latenzdifferenzen (p-Wert 1), der absoluten Latenzen für VS (p-Wert 2) und nVS (p-Wert 3) zwischen Single- und Multi Reiz der Welle V bei 80 dB HL, signifikante Unterschiede sind in fett kennzeichnet.....	31
Tab. 5: Signifikanzen der Latenzen für alle Messkonditionen (VS - nVS) im Wilcoxon Test; signifikante Unterschiede sind in fett gekennzeichnet	32
Tab. 6: Anzahl der richtig positiv und falsch negativ erfassten Patienten bei Anwendung des scl bei 80 und 40 dB HL	34
Tab. 7: Anzahl der richtig positiv und falsch negativ erkannten Patienten bei Anwendung eines shch bei 80 und 40 dB HL	35
Tab. 8: Sensitivität von scl, slch und shch bei 80 und 40 dB HL.....	39
Tab. 9: Deskriptive Statistik der IPL und Signifikanzen der IPL I-V bei 80 dB HL.....	42
Tab. 10: Variationen des Latenzdifferenzgrenzwerts und Auswirkung auf die Einstufung der Latenzdifferenz in pathologisch (richtig positiv) und nicht-pathologisch (falsch negativ).(Patientenanzahl: Pat.)	44
Tab. 11: Vergleich von gewachsenen (1) und nicht gewachsenen (2) Tumoren bei 80 dB HL.....	46
Tab. 12: Statistische Korrelation zwischen Absolutlatenzen und Vorliegen eines Vestibularisschwannoms	47
Tab. 13 Mittelwerte und Standardabweichung bei 80 dB für scl, shch und slch jeweils für das gesunde Ohr	51
Tab. 14: Vergleich der Literatur mit Studieneigener Erhebung im Grenzwertbereich (*Latenz und/oder Latenzdifferenz über angewendetem Grenzwert)	56
Tab. 15: Darstellung der Sensitivität bei Variation des Latenzdifferenzgrenzwertes von studieneigenem MW zu 0,2 ms (scl und shch)	58

9.3 Patienteninformationsblätter und Einwilligungserklärung

Titel der Studie:

Einsatz eines multifrequenten ERA-Reizes zum Screening von kleinen Vestibularisschwannomen.

**Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
sehr geehrte Damen und Herren,**

diese Informationsschrift gibt Auskunft über unsere Studie zur Diagnostik von Vestibularisschwannomen (veralteter Begriff: Akustikusneurinome) anhand der multifrequenten Elektrischen Reaktionsaudiometrie (ERA). Möglicherweise ist bei Ihnen schon einmal eine ERA im Rahmen der Abklärung Ihrer Erkrankung gemacht worden. Insbesondere kleine Vestibularisschwannome sind mit der bisher üblichen ERA nicht leicht zu diagnostizieren. Es soll nun daher untersucht werden, ob durch eine Veränderung der geeigneten akustischen Reize eine Verbesserung der Ergebnisse erzielt werden kann. Was hierunter zu verstehen ist, wird Ihnen mit diesem Schreiben genauer erläutert.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung nur dann einbezogen, wenn Sie dazu Ihre Einwilligung schriftlich erklären. Wenn sie später aus ihr ausscheiden möchten, entstehen Ihnen daraus keine Nachteile.

Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

Was ist der Hintergrund für unsere Studie?

Der Verdacht auf ein Vestibularisschwannom wird meistens aufgrund von verschiedenen Symptomen erhoben: Hörminderung, Schwindel oder Tinnitus sind dabei die häufigsten Beschwerden der betroffenen Patienten. Um die Verdachtsdiagnose zu sichern, erfolgt dann eine Reihe von Untersuchungen, unter anderem eine ERA. Die ERA ist ein Verfahren, bei dem mit einer Hirnstrommessung (EEG) charakteristische Veränderungen, die durch akustische Reize hervorgerufen werden, gemessen

werden. Durch einen Tumor im Bereich des Hör- und Gleichgewichtsnervs verändern sich die Ergebnisse, welche bei der Diagnosestellung hilfreich sein können. Insbesondere wenn der Tumor sehr klein ist, wird die Diagnose durch dieses Verfahren jedoch erschwert, sodass gegenwärtig die Magnetresonanztomographie (MRT) als Goldstandard gilt.

Ziel dieser Studie ist es anhand von verschiedenen Kombinationen der akustischen Reize vor allem auch kleinste auffällige Veränderungen im EEG, welche auf ein Vestibularisschwannom zurückzuführen sind, zu erfassen.

Welche Vorteile haben Patienten durch diese Untersuchung?

Besteht bei einem Patienten aufgrund verschiedener Symptome der Verdacht auf eine Veränderung am Hör- und Gleichgewichtsnerven, werden verschiedene Untersuchungen durchgeführt.

Als Goldstandard der Diagnostik gilt zurzeit die Magnetresonanztomographie (MRT; auch Kernspintomographie genannt). Auch mit der ERA kann eine Schädigung des Hör- und Gleichgewichtsnervs entdeckt werden. Allerdings ist die Genauigkeit dieses Verfahrens bei Tumoren unter 1 cm bisher nicht ausreichend.

Wenn es durch die Ergebnisse dieser Studie gelingen sollte, diese Genauigkeit zu verbessern, dann wäre es möglich doppelte Untersuchungen zu vermeiden. Insbesondere für Patienten mit Angst in engen Räumen oder Metallimplantaten sowie bei Patienten mit einer akuten Hörminderung könnte damit eine nahezu gleichwertige Alternative zur MRT geschaffen werden. Durch Ihre Mitarbeit und Einverständnis helfen sie uns also die jetzigen diagnostischen Möglichkeiten im Hinblick auf Vestibularisschwannome zu verbessern.

Welche Patienten können an dieser Studie teilnehmen?

Grundsätzlich können alle Patienten mit einem einseitigen, bisher nicht behandelten und mittels MRT nachgewiesenen Vestibularisschwannom teilnehmen. Einschlusskriterium ist eine Normalhörigkeit auf der nicht vom Vestibularisschwannom beteiligten Seite. Zudem darf keine andere Raumforderung im Hirn vorliegen. Auch ein Zusammenhang des Vestibularisschwannoms mit syndromalen Erkrankungen wie z.B. der

Neurofibromatose muss ausgeschlossen sein. Außerdem soll der Hörverlust auf der betroffenen Seite im Frequenzbereich 500-4000 Hz nicht mehr als 40 dB HL betragen.

Welche Untersuchungen, Belastungen oder Risiken entstehen durch eine Teilnahme an dieser Studie für die Patienten?

Zunächst erfolgt eine Voruntersuchung mit Höruntersuchungen um festzustellen, ob Sie für die Studie geeignet sind. Falls dies der Fall ist, folgen weitere, für die Studie geplante Untersuchungen. Des Weiteren werden Sie gebeten einen Fragebogen zu Ihrem Krankheitsverlauf und Ihren derzeitigen Beschwerden auszufüllen.

Voruntersuchungen:

Bei allen Patienten wird die subjektive Luftleitungshörschwelle mittels Reintonaudiometrie ermittelt. Über einen Kopfhörer werden dabei nacheinander Töne mit verschiedenen Frequenzen angeboten. Zu jeder Tonhöhe wird der Schalldruckpegel vermerkt, bei dem Sie den ersten Höreindruck haben. So entsteht im Audiogramm eine Kurve, die Ihre Hörschwelle abbildet.

Hauptuntersuchungen:

Ist die Voruntersuchung unauffällig, werden die folgenden ERA-Messungen vorgenommen. Dies sind:

- Click-BERA, ein kurzer akustischer Reiz, der verschiedene Frequenzen umfasst,
- Low-Chirp-BERA; als Reiz wird ein tieffrequenter „Zwitscher“ mit einem Hochpassrauschmaskierer (der Hochpassrauschmaskierer hat das Ziel die Mitanzregung hochfrequenter Frequenzbereiche der Hörschnecke zu verhindern) eingesetzt,
- Kombination aus Low-Chirp und Click-BERA, wobei diese Reizkombination aufgrund der Konfiguration des Chirp-Reizes etwa 10ms lang ist und die Antwort auf diese in einem EEG-Zeitfenster von 20ms zu erwarten ist. Somit ist es möglich, innerhalb der 20ms die evozierten Potentiale beider Teilreize darzustellen.

Die ERA-Untersuchung läuft wie folgt ab:

Über einen Kopfhörer werden Ihnen die für die Messmethoden spezifischen Schallsignale dargeboten. Eine Umwandlung dieser Reize in elektrische Nervenpotentiale erfolgt im Innenohr. Diese Potenziale werden über den Hör- und Gleichgewichtsnerv zum Hirnstamm und letztendlich zum zentralen Nervensystem/Hörrinde weitergeleitet. Mittels EEG (Elektroenzephalographie) können die Nervenpotenziale abgeleitet und computergestützt ausgewertet werden. Hierzu werden bei Ihnen vier Elektroden (zwei Ableit-, eine Referenz- und eine Erdungselektrode) auf der Schädeloberfläche angebracht.

Die Hauptuntersuchung dauert in etwa zwei Stunden. Der genaue Ablauf der Untersuchungen wird Ihnen im Aufklärungsgespräch gesondert erklärt. Es ist aber wichtig zu wissen, dass alle eingesetzten Verfahren nicht in Ihren Körper eingreifen, völlig schmerzfrei und vollkommen unschädlich für das Gehör sind.

Was geschieht mit den erhobenen Daten?

Die Auswertung der Daten erfolgt gemäß den Vorgaben des Datenschutzgesetzes. Die Daten werden in verschlüsselter Form (d.h. der Name der Versuchsperson ist durch eine interne Kennziffer ersetzt) mittels elektronischer Datenverarbeitung verarbeitet. Alle Patientendaten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Beauftragte Personen der Ethik-Kommission dürfen ggf. Einblick in die Originalpatientenakte nehmen.

Besteht ein Versicherungsschutz?

Ein gesonderter Versicherungsschutz ist nicht nötig, da die eingesetzten Verfahren zu den täglich eingesetzten Hörprüfmethoden gehören und nicht mit einem erhöhten Gefahrenpotenzial verbunden sind.

Ist mit einer Aufwandsentschädigung zu rechnen?

Bei längeren Anfahrtswegen werden die Fahrtkosten getragen.

Wir danken Ihnen für Ihre Mitarbeit!

Mit freundlichen Grüßen

Ort, Datum

Unterschrift aufklärender Arzt

Ort/Datum

Unterschrift Patient/-in

Einwilligungserklärung

Titel der Studie:

Einsatz eines multifrequenten ERA-Reizes zum Screening von kleinen Vestibularisschwannomen.

Name, Vorname, Geburtsdatum des **Patienten**

Ich wurde durch _____

(Name, Vorname, Telefonnummer des aufklärenden Arztes)

über die Studie informiert. Ich habe die schriftliche Patienteninformation zur oben genannten Studie erhalten. Mir wurde eine Kopie meiner unterschriebenen Einwilligungserklärung zur Teilnahme ausgehändigt. Ich habe beide Dokumente gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich - über das Ziel, den Verlauf der Zusatzuntersuchung, Chancen und Risiken der Behandlung, meine Rechte und Pflichten und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt.

Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen. Diese wurden mir zufriedenstellend und vollständig beantwortet. Zusätzlich zur schriftlichen Patienteninformation wurden folgende Punkte besprochen:

Ich wurde darüber informiert, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und dass ich meine Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir dadurch Nachteile bei der weiteren Behandlung entstehen.

Datenschutzhinweis:

Ich erkläre, dass ich mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten/Studiendaten und ihrer anonymisierten Weitergabe zur Überprüfung an den Auftraggeber, an die zuständigen in- und ausländischen Überwachungsbehörden oder die zuständige Bundesoberbehörde, und, soweit es sich um personenbezogene Daten handelt, mit der Einsichtnahme durch zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers oder der Behörde einverstanden bin.

Ort/Datum

Unterschrift aufklärender Arzt

Ort/Datum

Unterschrift Patient/-in

9.4 Patientenfragebogen

1. Wann wurde das Akustikusneurinom (Vestibularisschwannom) bei Ihnen diagnostiziert?
2. Was waren die ersten Symptome (bitte ankreuzen, mehrfach Antworten möglich)
 - ☐ Schwindel
 - ☐ Übelkeit, Erbrechen
 - ☐ Tinnitus
 - ☐ Hörminderung, wenn ja ☒ einseitig ☐ beidseitig
 - ☒ plötzlich ☐ schleichend
 - ☐ Druck auf dem Ohr
 - ☐ Kopfschmerzen
 - ☐ Fazialisparese
 - ☐ Andere:
3. Ist eine Hörminderung auf dem „gesunden“, also nicht von dem Akustikusneurinom betroffenen Ohr bekannt? ☒ Ja ☐ Nein
4. Was haben Sie aktuell für Beschwerden?
 - ☐ Schwindel
 - ☐ Übelkeit, Erbrechen
 - ☐ Tinnitus
 - ☐ Hörminderung, wenn ja ☒ einseitig ☐ beidseitig
 - ☒ plötzlich ☐ schleichend
 - ☐ Druck auf dem Ohr
 - ☐ Kopfschmerzen
 - ☐ Fazialisparese
 - ☐ Andere:
5. Wann war die letzte Kontrolluntersuchung?
6. Haben sich die Beschwerden seitdem geändert? ☒ Ja ☐ Nein
7. Empfinden Sie die Diagnose als belastend? ☒ Ja ☐ Nein
8. Ist die abwartende Verfahrensweise mit regelmäßigen Kontrollen belastend, und wenn ja warum? ☒ Ja, weil:
☒ Nein

9.5 Messwerttabelle

Patienten- nummer	Patientendaten						Fragebogen					
	Geburts- datum	Alter	Geschlecht	Datum der Messung	Datum ED VS	Monate seit ED	Erstsymptome	Hörminderung nVS Seite	aktuelle Be- schwerden	Änderung der Beschwerden	Belastung durch Diag- nose?	Belastung durch Wait and scan?
1	13.12.1956	58,56	1	13.10.2014	28.04.2011	105,33	1,2,4a1,6	2	1,4a	2	2	2
2	22.12.1962	52,62	2	31.10.2014	23.01.2009	175,58	1	2	0	2	2	1
3	14.02.1970	45,57	1	03.09.2014	17.04.2012	72,42	1	2	1	2	1	1
4	21.03.1963	52,38	2	04.05.2015	24.05.2013	59,17	1,3,4a1	2	3	1	1	2
5	20.03.1970	45,47	2	22.04.2015	01.12.2013	42,25	4a1	2	1,3,4a,5	2	2	2
6	08.11.1962	52,74	1	04.11.2014	26.05.2010	135,25	4a1	2	3,4a	2	1	1
7	05.05.1972	43,38	2	15.01.2016	07.08.2012	104,67	3, 4a2	2	3, 4a	2	2	1
8	18.04.1941	74,00	1	12.11.2014	28.11.2011	90,00	3,4a1	1	4a	2	2	2
9	03.01.1958	57,52	1	18.11.2014	18.07.2012	71,08	1,3,4a1	2	1,3,4a	1	2	2
10	02.03.1970	45,52	2	19.01.2016	29.10.2013	67,67	1	2	3	2	1	2
11	11.07.1959	56,02	1	10.11.2014	01.12.2009	150,42	0	1	4b	2	2	2
12	04.10.1939	75,52	1	27.11.2014	10.10.2011	95,33	1,3	2	0	2	2	1
13	15.06.1972	43,27	1	11.01.2016	22.01.2015	29,50	4a1	2	0	2	2	2
14	14.12.1970	44,75	1	09.12.2014	01.03.2013	54,00	1,2	2	1	2	2	2
15	14.06.1962	53,13	1	16.12.2014	28.11.2011	92,83	1	2	1,6	2	1	1
16	24.01.1956	59,44	1	18.12.2014	11.03.2013	53,92	0	2	0	2	2	1
17	30.06.1950	64,93	1	03.06.2015	01.10.2013	50,83	1	1	1	1	2	1
18	08.05.1982	33,51	2	15.12.2015	18.08.2014	40,33	3	2	3	2	2	2
19	11.02.1960	55,44	2	26.06.2015	01.08.2014	27,42	1,3,4a1,5	2	3,4a	2	1	1
20	03.08.1956	58,92	1	09.12.2015	01.06.2015	15,92	1,3,4a2	2	1	2	1	
21	18.11.1972	42,85	1	25.03.2016	01.09.2014	47,58	4a1	2	0	2	1	1

Legende Geschlecht: 1=weiblich, 2=männlich; Änderung der Beschwerden, Diagnose als Belastung, Belastung durch „Wait and scan“: 1=Ja, 2=Nein
Erstsymptom und Aktuelle Beschwerden: 1=Schwindel, 2=Übelkeit, Erbrechen, 3=Tinnitus, 4= Hörminderung, 5= Druck auf dem Ohr, 6= Kopfschmerzen, 7= Fazialisparese, 8= Andere

	MRT-Befunde							
Patientennummer	Seite des VS	Größe VS bei ED	Größter Durchmesser in mm bei ED	Lage	Wachstum in mm	Datum letzte MRT	Größe VS Zeitpunkt letzte MRT	Größter Durchmesser in mm Zeitpunkt letzte MRT
1	2	1-2 mm	2	1	0	20.11.2013	idem	2
2	2	4x4 mm	4	1	7	24.10.2014	11x5 mm	11
3	1	7x4 mm	7	3	3	02.10.2014	10x7x6 mm	10
4	1	12x8x8 mm	12	1	0	24.11.2015	idem	12
5	2	8x4 mm	8	1	0	29.04.2015	8x4 mm	8
6	2	10x10x2 mm	10	1	0	30.10.2014	idem	10
7	2	10 mm	10	1	4	27.08.2015	14x12 mm	14
8	2	3x4,2x3 mm	4,2	1	0	24.01.2013	idem	4,2
9	1	4,6x2,7 mm	4,6	1	0	19.03.2015	idem	4,6
10	2	5 mm	5	1	1,1	30.09.2015	6,1x4,0 mm	6,1
11	2	10x5 mm	10	1	0	03.11.2014	idem	10
12	1	2 mm	2	1	0	24.11.2015	idem	2
13	1	5x5x6 mm	6	1	0	19.08.2015	idem	6
14	2	4x2 mm	4	1	0	25.03.2013	idem	4
15	2	3 mm	3	1	0	20.01.2014	idem	3
16	1	3 mm	3	1	0	09.10.2015	idem	3
17	2	14x17 mm	17	3	0	01.10.2013	idem	17
18	1	6,4x4,3 mm	6,4	1	0	27.08.2015	idem	6,4
19	2	3x6 mm	6	1	0	10.12.2015	idem	6
20	2	12x13 mm	13	1	0	21.10.2015	idem	13
21	2	9 mm	9	3	6	12.01.2016	14 mm	15

Legende

Seite VS: 1 = rechts, 2 = links; Lage VS: 1 = intrameatal, 2 = extrameatal, 3 = intra und extrameatal;

	Hörschwelle VS										Hörschwelle nVS									
Patienten- nummer	250	500	750	1000	1500	2000	3000	4000	6000	8000	250	500	750	1000	1500	2000	3000	4000	6000	8000
1	35	30	15	10	15	20	20	15	15	15	20	5	5	10	5	10	10	15	20	10
2	15	15	15	20	25	30	25	25	45	45	15	15	15	20	15	15	15	25	15	5
3	15	20	10	5	10	5	15	5	10	15	10	10	5	5	5	5	15	15	20	10
4	10	10	10	5	15	25	30	40	55	55	15	15	10	10	10	10	20	35	40	45
5	10	10	10	10	25	25	40	25	20	30	5	5	5	10	10	5	20	10	5	0
6	5	10	10	15	20	20	45	40	45	45	10	5	5	5	5	0	10	15	10	0
7	20	20	20	15	20	30	30	40	55	45	10	15	10	5	5	5	5	15	20	20
8	10	15	20	15	30	35	30	35	40	45	15	15	25	25	25	25	35	15	25	40
9	30	25	25	25	30	25	20	40	45	55	25	20	20	25	25	30	25	20	30	40
10	10	20	25	10	5	10	5	10	0	5	10	0	5	5	5	10	10	5	0	0
11	10	15	20	20	30	35	35	40	40	40	10	20	20	20	20	25	15	15	20	20
12	20	25	20	10	15	20	25	30	30	25	15	15	20	15	15	5	15	20	30	30
13	10	0	-5	0	5	10	15	5	15	15	5	5	5	0	5	10	10	5	15	15
14	15	15	10	10	15	10	15	20	10	10	25	20	15	10	10	10	10	15	10	10
15	30	30	35	35	25	35	35	35	35	30	30	35	35	40	30	30	25	25	30	25
16	25	15	15	10	10	5	10	30	30	25	20	10	15	10	15	10	15	20	30	15
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	10	10	10	5	5	5	15	15	10	20
18	10	5	5	5	0	5	5	10	0	0	5	10	10	10	5	10	10	10	10	5
19	10	15	10	10	15	20	35	45	45	35	15	5	0	0	15	15	15	25	30	35
20	10	5	15	15	5	20	35	45	45	50	15	20	15	10	5	20	30	35	30	50
21	10	10	5	5	5	10	10	10	5	25	0	5	5	5	5	0	0	0	0	0

	single Click VS									single click nVS								
	80 scl			60 scl			40 scl			80 scl			60 scl			40 scl		
Patientennummer	I	III	V	I	III	V	I	III	V	I	III	V	I	III	V	I	III	V
1	1,47	3,57	5,51	1,76	3,91	5,82			7,49	1,53	3,58	5,69	1,76	3,94	5,99			7,08
2	1,74	3,99	6,65	2,65	4,71	7,34			9,71	1,89	3,95	5,93	2,16	4,37	6,62			8,14
3	1,23	3,54	5,53	1,77	3,87	6,19			6,98	1,58	3,49	5,63			6,09			7,28
4			6,75			7,24			8,13			5,62			6,91			
5	1,86	3,84	6,01		5,12	6,29					3,80	5,55		4,02	6,19			6,95
6	1,81	4,33	6,12							1,70	3,68	5,51	1,70	3,72	5,63			
7			6,71			7,44			8,64	1,89	3,91	5,79	2,06	4,14	6,68			7,68
8	1,55	3,86	5,23			6,00				1,55	3,83	5,66		4,18	6,31			
9	1,74	3,64	5,70			6,16			6,58	1,66	3,60	5,89			6,35			7,08
10	2,00		5,95			6,88			7,87	1,89	3,91	5,78	2,77	4,90	6,50			7,34
11																		
12	1,76	4,14	5,92			6,52			8,30	1,87	4,06	5,92			6,67			8,07
13	1,53	3,94	5,79	1,79	4,04	5,92			6,68	1,56	3,68	5,53		3,81	5,69			6,91
14	1,72	3,68	5,65		4,14	6,25			7,54	1,83		5,80			6,19			7,67
15	1,68	3,84	5,50		4,24	5,92			7,04	1,87	3,99	5,54	2,02		5,99			7,11
16	1,76	3,87	5,69			7,38			8,13	1,57	3,74	5,49	1,86	4,07	5,92		4,73	7,22
17						7,38			8,60	2,09	4,17	5,86	2,59	4,63	6,71	2,75	5,03	7,54
18	1,69	3,76	5,50			6,09			8,10	1,56	3,80	5,46			6,07			7,51
19	1,79	4,14	6,12	2,32	5,13	6,68			9,09	1,69	3,97	6,02	2,16	4,73	6,65			8,23
20	1,83		7,39			8,00			8,89	1,83	3,95	5,73	2,55	4,18	6,03			7,01
21	1,77	4,71	6,39			6,83			7,26	1,64	3,50	5,08	1,87	3,80	5,65			6,33

	low chirp VS									low chirp nVS								
	80 slch			60 slch			40 slch			80 slch			60 slch			40 slch		
Patientennummer	I	III	V	I	III	V	I	III	V	I	III	V	I	III	V	I	III	V
1	9,22	11,37	13,37		11,70	13,78			15,62	9,14	11,39	13,44			13,70			15,75
2	9,61	12,06	13,88			14,03				8,69	10,98	13,19	9,46	11,36	14,03			15,79
3	8,02	10,83	13,04	8,94	11,90	14,03			15,55	8,75	10,86	13,63					13,65	16,13
4	9,69		14,56	12,13		16,54			17,47			13,84			15,40			16,77
5	8,65	10,56	12,76			13,54			15,35		10,60	12,51			13,29			15,23
6	9,53	12,05	13,50							9,30	11,75	13,12						
7			14,34			15,43			16,76	9,81	11,85	13,50			14,48			15,49
8			13,50			14,81			15,92	9,71	11,73	13,59			15,20			16,91
9		10,75	13,19			14,29			15,33		10,71	13,16			13,72			15,63
10			12,89			14,36			16,17			12,07			14,03			15,89
11												13,25			14,32			15,06
12			13,85			14,75			16,49			13,54			14,36			15,89
13			13,39			14,47			15,74			14,43			14,96			15,69
14	8,56	10,76	13,24			14,22			15,36			13,50			13,83			15,75
15			12,86			14,81			15,59		10,40	12,79		11,15	14,37			15,66
16			13,17			15,45			16,54			12,97			14,36			15,95
17			15,25			15,74			16,81			13,98			14,75			15,96
18			12,78			14,56			15,81			13,24			14,43			15,75
19			14,91			16,10			17,35	8,95	11,44	14,18	10,22	12,42	14,86			16,18
20			15,10			15,54			17,60	7,95	10,93	13,24			14,29			15,55
21			14,53			14,98			15,79			13,16			13,85			14,68

	click und low-Chirp VS																	
	80 mcl			80 mlch			60 mcl			60 mlch			40 mcl			40 mlch		
Patientennummer	I	III	V	I	III	V	I	III	V	I	III	V	I	III	V	I	III	V
1																		
2	2,12	4,02	6,46			14,10		4,71	7,15			15,34			8,03			15,90
3	1,47		6,21			13,08			6,94						8,41			
4	3,06	4,58	6,70			14,35			8,68			15,74			9,60			17,59
5	1,87	3,84	6,04						6,31						7,08			15,28
6			5,74			13,95												
7			6,35			14,19			7,26			15,64			8,75			17,09
8	1,58	3,72	5,36			13,43	1,93	4,10	5,85			14,27			7,09			15,81
9	1,77	3,76	5,82						6,12						6,57			
10	1,94	3,99	6,01			13,46			7,07			14,36		5,89	7,99			16,50
11			6,59						8,02						8,34			
12		4,19	6,04			13,63			6,96			15,47			8,35			16,86
13	1,67	3,77	5,92			15,07			6,11			15,56		4,99	7,09			16,09
14	1,61	3,86	5,44			13,49		4,32	6,37			15,34	3,06	4,91	6,83			15,84
15	1,74	3,66	5,58			13,53			7,54			14,19			8,43			16,30
16	1,63	4,03	5,88			13,82			7,22			15,39			8,19			17,04
17			6,90			15,41			7,69			16,40			8,28			17,13
18			5,64			13,48			6,24			14,69			7,77			16,33
19		4,06	6,16			14,76			6,83			16,47			9,29			18,05
20	1,66		6,17			13,83			7,62			15,48			8,28			17,13
21	1,81		6,43			14,26			7,34			15,41			7,41			16,14

	click und low-Chirp nVS																	
	80 mcl			80 mlch			60 mcl			60 mlch			40 mcl			40 mlch		
Patientennummer	I	III	V	I	III	V	I	III	V	I	III	V	I	III	V	I	III	V
1																		
2	1,93	3,95	5,70			13,76		5,09	6,81			14,44			8,49			
3		4,70	6,50			13,10		5,06	7,24			14,29			8,01			16,40
4			5,77			14,09			6,83			15,08			8,42			17,44
5			5,80						6,20						7,30			15,62
6	1,68	3,84	5,42			13,72												
7	1,93	3,95	5,89			13,74			6,39			14,65			7,46			15,57
8	1,58	3,95	5,70			14,02			6,36			15,23		4,82	7,34			
9	1,66	3,60	5,74					4,18	6,31						7,15			
10	1,89	3,87	5,85			13,36		4,55	6,73			13,65	4,02	5,74	7,58			15,85
11			5,61			13,16			6,47						7,12			14,75
12	2,01	4,12	6,24			13,63			6,76			15,34		6,10	8,35			16,60
13		4,55	6,55			15,07		4,84	6,94			15,26			7,04			15,90
14	1,77	3,91	5,67			13,86			6,55			15,03			7,29			15,57
15	1,81	3,85	5,70			13,81		4,40	6,24			14,88			6,96			16,27
16	1,66	3,73	5,72			13,65			6,59			14,56			7,59			16,56
17			6,06			14,29			7,19			15,56			7,83			16,53
18			5,40			13,51			6,20			14,93			7,38			16,61
19	1,68	3,99	6,22			14,22	2,02		6,96			15,74	2,75		8,28			17,20
20	1,83	3,87	5,69			13,76	2,19	4,37	6,12			14,49		4,98	6,95			15,28
21	1,58	3,55	5,37			13,68			5,67			14,41			6,73			14,73

	high-Chirp und low-Chirp VS																	
	80 mhch			80 mHlch			60 mhch			60 mHlch			40 mhch			40 mHlch		
Patientennummer	I	III	V	I	III	V	I	III	V	I	III	V	I	III	V	I	III	V
1																		
2	2,04	4,56	6,54			14,12			6,88						7,91			16,46
3	1,73	3,68	6,12			13,32	1,83	4,20	6,42			15,74			7,08			
4			6,83			14,49						16,73						17,86
5	1,93	4,18	6,12						6,27						7,80			14,72
6		4,50	6,64			13,80									8,24			17,08
7			6,10			15,03			7,47			15,41			8,92			17,78
8	1,68	3,79	5,85			13,87			7,42			14,56			8,33			15,85
9			5,77						6,54						8,90			
10			6,16			13,96			7,29			15,49			8,02			16,58
11	1,89		6,68						7,18						7,74			
12		4,12	6,24						7,09						8,55			
13	1,57	3,87	5,82			14,24	1,86	4,16	6,26			14,58	3,08		7,24			15,95
14	1,57	3,28	5,23			13,71		4,45	6,46			15,28			7,38			16,01
15	1,77	3,28	5,74			15,37			5,95			16,18			7,14			17,11
16	1,57	4,05	5,92						6,55						8,46			
17			6,70			15,56			7,29			16,44			8,17			17,66
18			5,77			13,70			6,58			15,13			8,53			16,77
19	2,11		6,11			14,24	2,50		6,70			15,99	2,99		7,53			18,00
20	1,86	4,80	6,86			15,74			7,75			17,59			8,43			18,78
21	1,90	4,32	6,36			15,30			7,36			15,67			7,52			16,35

	high-Chirp und low-Chirp nVS																	
	80 mhch			80 mHlch			60 mhch			60 mHlch			40 mhch			40 mHlch		
Patientennummer	I	III	V	I	III	V	I	III	V	I	III	V	I	III	V	I	III	V
1																		
2	1,96	3,39	6,32			13,80	2,57		6,54			14,10			7,49			14,61
3	1,96	3,91	5,95				2,59	4,34	6,45			14,59	4,12		7,11			15,37
4			5,77			13,94			6,85			15,26			8,26			17,90
5	1,93	3,87	5,82					4,21	6,27						6,92			15,00
6	1,83	3,81	5,64			13,41						13,72			7,63			
7			5,78			13,57			6,85			14,81			8,26			16,22
8	1,77	3,95	5,77			13,64			6,27			15,21						16,40
9	1,66	3,68	5,93						6,39						7,26			
10	1,85	4,06	6,17			13,66			6,62			15,64			7,61			16,25
11			5,69						6,81						7,47			
12			6,24					4,45	6,96						7,89			
13			5,23			14,43			6,50			14,97			7,29			15,65
14	1,52	3,91	5,48			13,22			6,36			14,06			7,38			
15		3,91	5,67			14,35		4,40	6,36			15,28			7,43			16,69
16	1,52	3,67	5,78						6,99						7,73			
17	2,06	4,06	5,97			14,48			6,94			15,65			7,77			17,12
18			5,46			13,21			6,49			14,19			7,77			16,68
19	1,77		6,21			14,29			6,60			15,65			7,09			17,07
20	1,74	4,06	5,71			14,09	2,14	4,45	6,24			15,87			7,44			16,80
21	1,33	3,53	5,52			14,20	1,95	3,90				14,31			6,31			14,99

	high-Chirp VS									high-Chirp nVS								
	80 shch			60 shch			40 shch			80 shch			60 shch			40 shch		
Patientennummer	I	III	V	I	III	V	I	III	V	I	III	V	I	III	V	I	III	V
1	1,76	3,77	5,76		4,04	6,12			6,81	1,59	3,74	5,76	1,89	4,11	6,19			7,44
2	1,37	3,59	6,41		3,91	7,02		3,95	8,33	1,81	3,91	5,85	2,04		6,46	2,57		7,30
3	1,66	3,84	5,43	2,06	4,07	5,97			7,21	2,02	3,54	5,76			6,35			7,14
4	2,03	4,65	6,67	2,95	5,01	7,31			8,10	2,09	4,40	6,35			7,11			7,57
5			6,08			6,27			6,88			5,70			6,24			7,20
6	1,89	4,44	6,39	2,84	4,82	6,65			7,07	1,81	3,99	5,70	2,46	4,18	6,24			
7			6,25			6,71			8,73			5,93			6,58			7,68
8			5,66			6,32			7,87	1,56	3,97	5,46			6,19			7,67
9	1,87	3,73	5,76			6,49			8,06	1,66	3,62	5,76	2,21	4,24	6,26			7,67
10	2,08		6,25	3,36		7,17			8,01	1,74	3,95	5,78	3,07	4,70	6,46	3,76	5,63	7,65
11																		
12			6,13			7,09			9,08			6,09			6,38			7,74
13		3,84	5,86			6,25			6,68			5,92			6,25			7,28
14	1,69		5,76	2,75	4,70	6,32	3,18	5,06	7,11	1,79		5,36	2,16	4,34	6,35			7,04
15	1,86	3,97	5,62			6,38			7,64	1,79	3,94	5,69		4,47	6,19			7,24
16	1,76	4,02	5,90			6,36				1,60	3,84	5,76			6,15			7,43
17			6,83			7,44			8,33	1,69	4,04	5,92	2,82	4,86	6,78			7,67
18			5,49						7,24		3,86	5,51			6,04			7,23
19			7,19			8,41			9,78	1,67	4,06	5,53	2,25	4,45	6,36			8,17
20	1,79	4,37	6,81	2,29		8,10			8,86	1,88	3,99	5,71	2,29	4,44	6,05			7,67
21	1,87		6,34			6,81			7,27	1,59		4,93			5,29			6,13

9.6 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Insbesondere danke ich Prof. Guntinas-Lichius, dessen schnelle Korrekturen mich in Staunen versetzt haben und der trotz der teilweise langen Unterbrechungen aufgrund meiner Familienplanung, stets weiter bereit war sich erneut mit dieser Arbeit zu befassen. Von ganzem Herzen möchte ich Herrn Dipl.-Ing. Izet Baljic für die Bereitstellung des Themas und die intensive inhaltliche Unterstützung bei der Verfassung der Arbeit danken. Mein Dank gilt auch Prof. Eßer, der stets daran glaubte, dass diese Arbeit zu einem erfolgreichen Abschluss geführt werden wird.

Ein großer Dank geht an die Kollegen der HNO und der Audiometrie, die mich in der Rekrutierung und Messung der Patienten unterstützten, ebenso möchte ich den teilnehmenden Patienten für ihr Engagement danken. Weiterhin möchte ich Frau Hoyer aus dem Dezernat Statistik des Uniklinikums Jena für die Unterstützung in der statistischen Ausarbeitung danken.

Mein größter Dank gilt meinem Ehemann Sebastian Heine, er stand mir stets mit aufmunternden Worten zur Seite und war immer bereit sich mit diversen Formatierungsproblemen auseinanderzusetzen. Auch meinen Eltern und Freunden möchte ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit sowie für die seelische und moralische Unterstützung danken.

9.7 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- Herr Univ.-Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius
- Herr Dipl.-Ing. Izet Baljic
- Herr Prof. Dr. med. Dirk Eßer

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers